

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

Lúpus Eritematoso Sistémico na Gravidez: implicações maternas, obstétricas e fetais

Carolina Reis Penedo

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

Lúpus Eritematoso Sistémico na Gravidez: implicações maternas, obstétricas e fetais

Carolina Reis Penedo

Orientado por:

Dra. Maria do Céu Santo

Dezembro 2019

Resumo

O Lúpus Eritematoso Sistémico é uma doença crónica autoimune que resulta de uma desregulação do sistema imunitário e que afeta frequentemente mulheres em idade fértil. A presença de Lúpus Eritematoso Sistémico na gravidez associa-se ao aumento do risco de complicações maternas, obstétricas e fetais, com maior incidência de desfechos adversos. O risco fetal advém não só do decorrer da própria doença como também dos efeitos dos fármacos usados para o tratamento da mesma. Comparativamente a uma gestação de baixo risco, a gravidez numa doente afetada com Lúpus Eritematoso Sistémico obriga a uma maior vigilância obstétrica e do bem-estar fetal. Esta vigilância deve ser efetuada por uma equipa multidisciplinar que englobe um obstetra, um pediatra, um reumatologista e, se necessário, um nefrologista. Algumas situações clínicas merecem particular atenção, uma vez que estão associadas a um aumento do risco de desfechos adversos durante a gravidez. São exemplos a síndrome de anticorpos anti-fosfolipídicos, a presença de anticorpos anti-SSA/Ro e/ou anti-SSB/La, a existência de hipertensão arterial e a nefrite lúpica. O Lúpus Eritematoso Neonatal, apesar de raro, quando esta associado a manifestações cardíacas tem morbilidade e mortalidade significativa para a criança. Esta revisão proporciona aos clínicos um guia de abordagem a estas grávidas, nomeadamente na preconceção, na vigilância da gestação e tratamento das eventuais complicações.

Abstract

Systemic lupus erythematosus is a chronic inflammatory disease, resulting from an autoimmune dysfunction and affects mostly women in reproductive age. Pregnancies suffering from Systemic lupus erythematosus may be associated with the risk of an increase of maternal, obstetrics and fetal complications, resulting in adverse scenarios. The fetal risk comes not only from the disease itself, but also from the secondary effects of the medicine used to treat it. The pregnancy in a Systemic lupus erythematosus affected woman pushed toward an increase in obstetric vigilance and in the fetal welfare, when comparing to a low risk pregnancy. This monitoring must be performed by a multidisciplinary team – obstetrician, pediatrician, rheumatologist and, if necessary, nephrologist. There are some clinic situations, which deserve particular attention because of the possibility of resulting in adverse scenarios (ex.: Antiphospholipid syndrome, positivity for anti-SSA/Ro or anti-SSB/LA antibodies, hypertension or renal

involvement). Neonatal lupus erythematosus, despite being a rare event, when associated with cardiac manifestations has a high rate of morbidity and mortality for the unborn child. The objective of this revision is to provide a guide to improve the approach to pregnant women, which suffers from this disease, focusing on preconception, pregnancy monitoring and the treatment of possible complications.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistémico; Lúpus Neonatal; Gravidez; Síndrome Antifosfolípídico; Autoimunidade

Key Words: Systemic Lupus Erythematosus; Neonatal Lupus; Pregnancy Antiphospholipid Syndrome; Autoimmunity

Índice

| | |
|--|-----------|
| RESUMO..... | 3 |
| ÍNDICE | 5 |
| LISTA DE ABREVIATURAS | 6 |
| INTRODUÇÃO | 8 |
| GRAVIDEZ: ADAPTAÇÕES FISIOLÓGICAS E IMUNOLÓGICAS..... | 9 |
| LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO | 11 |
| IMPACTO DA GRAVIDEZ NO LES..... | 15 |
| EXACERBAÇÃO RENAL (NEFRITE LÚPICA):..... | 18 |
| EXACERBAÇÃO HEMATOLÓGICA: | 21 |
| IMPACTO DO LES NA GRAVIDEZ..... | 22 |
| COMPLICAÇÕES MATERNAS | 22 |
| COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS E PERINATAIS | 23 |
| SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDICO | 26 |
| TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES..... | 30 |
| TRATAMENTO DAS EXACERBAÇÕES DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO DURANTE A GRAVIDEZ..... | 33 |
| TRATAMENTO DA PRÉ-ECLAMPSIA..... | 34 |
| TRATAMENTO DA HELLP..... | 34 |
| TRATAMENTO DOS FENÓMENOS TROMBOEMBÓLICOS NÃO ASSOCIADAS A SAAF..... | 34 |
| TRATAMENTO DA SAAF | 34 |
| LÚPUS NEONATAL | 37 |
| AVALIAÇÃO PRÉ-CONCECIONAL, VIGILÂNCIA DA GRAVIDEZ, PARTO, PUERPÉRIO E AMAMENTAÇÃO NAS GRÁVIDAS COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO..... | 43 |
| AVALIAÇÃO NO PERÍODO PRÉ-CONCECIONAL | 43 |
| VIGILÂNCIA DA GRAVIDEZ..... | 47 |
| PARTO | 48 |
| PUERPÉRIO E AMAMENTAÇÃO | 49 |
| CONCLUSÃO | 50 |
| AGRADECIMENTOS..... | 51 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 52 |

Lista de Abreviaturas

AAS: Ácido acetilsalicílico

Ac.: anticorpo

ACL: anticorpos anti-cardiolipina

AINES: Anti-inflamatórios não esteroides

ANA: Anticorpos anti-nucleares

aPL: Anticorpo anti-fosfolípido

aPTT: tempo parcial de tromboplastina ativada

ARA: Antagonista do recetor da angiotensina

AVC: Acidente vascular cerebral

Anti- β 2GPI: anticorpos anti β 2-glicoproteína I

β -hCG: Gonadotrofina coriônica humana

CE: Corticosteroides

DIU: Dispositivo intrauterino

DNA: Ácido desoxirribonucleico

dsDNA: DNA cadeia dupla

EULAR: European League Against Rheumatism

FOP: Falência ovárica precoce

HBPM: Heparina de baixo peso molecular

HCQ: Hidroxicloroquina

HELLP: “Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count”

HNF: Heparina não fracionada

IECAS: Inibidores da enzima conversora da angiotensina

Ig: Imunoglobulina

IgIV: Imunoglobulina intra-venosa

IL: Interleucina

LAC: anti-coagulante lúpico

LAI: “Lupus activity index”

LEN: Lúpus Neonatal

LES: Lúpus eritematoso sistémico

MAC: Complexo ataque à membrana

MMF: Micofenolato de mofetil

mSLAM: “modified Systemic Activity Measure”

MTX: Metotrexato
Nk: Natural “killer”
NL: Nefrite Lúpica
PAP: Proteínas anticoagulantes placentárias
PE: Pré-eclâmpsia
PO: via oral/*per os*
PPT: parto pré-termo
RCF: Restrição do crescimento fetal
RNP: Ribonucleoproteínas
RPM: ruptura prematura de membrana
SAAF/APS: Síndrome dos Anticorpos Antifosfolípido / “Antiphospholipid syndrome”
SLEDAI: SLE Pregnancy Disease Activity Index
SLICC: “Systemic lupus international collaborating clinics”
Th: Linfócitos T auxiliaries / T “helper”
TNF: Fator de necrose tumoral
Treg: Células T reguladores
TSH: hormona estimulante da tiroide
TXA2: Tromboxano A2

Introdução

A interação entre a gravidez e as doenças autoimunes é representada por um modelo bidirecional, em que a gravidez pode afetar e ser afetada pelas doenças autoimunes.¹

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença crónica autoimune, com uma prevalência de 100 casos por cada 100 mil habitantes em Portugal sendo que, das doenças reumáticas que comprometem a gravidez, é a mais frequente.^{2,3,4}

A presença de LES na gravidez associa-se ao aumento do risco de complicações maternas, obstétricas e fetais, com maior incidência de desfechos adversos. O risco fetal advém não só do decorrer da própria doença como também dos efeitos dos fármacos usados para o tratamento da mesma.

Nesta perspetiva a interação entre o LES e a gravidez deve ser abordada em diversos aspetos desde a fertilidade, a preconceção, ao decorrer da própria gestação e às consequências que poderão advir tanto para o feto como para a mãe após o parto.

Para tal, esta revisão bibliográfica tem como objetivo expor as principais complicações do LES na gravidez, tendo em consideração alguns tópicos de particular relevância obstétrica como a coexistência da Síndrome dos Anticorpos Antifosfolípidicos, a presença de anticorpos anti-SSA/Ro e/ou anti-SSB/La e o lúpus neonatal. Foca ainda, o impacto da gravidez na história natural do lúpus eritematoso sistémico, o correto planeamento de toda a gestação que é considerada de alto risco e o tratamento mais adequado para cada circunstância.

Assim foi efetuada uma pesquisa bibliografia em tratados de Medicina Interna e nas plataformas *PubMed*, *Clinical Key* e *UptoDate*, utilizando os termos *Systemic Lupus Erythematosus*; *Neonatal Lupus*; *Pregnancy*; *Antiphospholipid Syndrome*; *Autoimmunity*, a fim de obter artigos de revisão sistemática e científicos. Inicialmente foram selecionados artigos dos últimos 5 anos, mas como não foi encontrada a quantidade necessária de informação, foram selecionados artigos dos últimos 22 anos, entre 1997 e 2019. No total, foram utilizadas 102 referências sendo que, 92 são de língua inglesa, 9 de língua portuguesa (incluindo os protocolos do tema em epígrafe do Serviço de Neonatologia do Departamento de Pediatria e do Serviço de Obstetrícia do Departamento de Ginecologia Obstetrícia do Hospital Santa Maria) e 1 em língua espanhola.

Gravidez: adaptações fisiológicas e imunológicas

A gravidez provoca profundas alterações anátomo-fisiológicas no corpo da mulher. A maioria destas produzem sintomas que devem ser interpretados como fisiológicos e desaparecem após o parto.

Sintomas de fadiga, alterações cutâneas (melasma, eritema palmar, alopecia pós-parto) e manifestações músculo-esqueléticas não acompanhadas de sinais inflamatórios (maioritariamente lombalgia) são algumas destas alterações.⁵

Na gravidez, existe um aumento da volêmia associado a uma diminuição da resistência vascular periférica o que permite aumentar a vascularização de alguns órgãos e protege a grávida da redução do retorno venoso causado pela compressão do útero gravídico nas veias. Isto, aumenta o fluxo de sangue para a artéria renal, originando taxas de filtração glomerular mais elevadas que levam à diminuição da creatinina sérica e proteinúria ligeira (proteinúria <300 mg nas 24h não é considerada patológica).^{6,7}

Este aumento da volêmia também causa anemia fisiológica da gravidez, explicada pela hemodiluição, apesar de ocorrer um aumento da massa eritrocitária, porém em menor escala.⁵

Relativamente aos leucócitos, existe um aumento moderado no número no 2º e 3º trimestre, à custa essencialmente de neutrófilos maduros (leucocitose com neutrofilia). As plaquetas, na maioria dos casos, encontram-se no limite inferior da normalidade, entre os 150.000 e os 170.000. Esta diminuição da contagem de plaquetas deve-se à diminuição no seu número absoluto por aumento do seu consumo e à hemodiluição.⁵ Em 8% das grávidas está presente uma trombocitopenia ligeira.^{6,7}

A gravidez é um estado de hipercoaguabilidade em que se verifica um aumento da produção de fatores de coagulação pelo fígado, principalmente fibrinogénio, do qual resulta uma maior formação de fibrina, aumento dos níveis de protrombina e diminuição dos níveis de proteína S. Isto, associado ao aumento das dimensões do útero cria um ambiente protrombótico. O complemento é uma família de proteínas que também sofre alterações durante a gravidez, sendo expectável o seu aumento por estimulação hepática através dos estrogénios.^{6,7}

Na gravidez existe uma comunicação permanente na interface mãe-feto na qual estão envolvidas células do sistema imunitário e várias citocinas que têm como função manter a tolerância materna ao feto pela imunidade celular, uma vez que este é visto como um “semi-aloenxerto” por possuir 50% de antígenos de origem paterna.

Simultaneamente, o sistema imunitário tem que assegurar a defesa do feto contra microrganismos, principalmente à custa da imunidade humoral.⁸ Assim, para uma gravidez bem-sucedida tem que existir alterações tanto no sistema imunitário inato como no adquirido.

Relativamente ao sistema imunitário adquirido, as células que desempenham um papel fundamental na modulação do sistema imunitário materno são as células T. Na ausência de gravidez, predominam as populações Th1 e Th17 de linfócitos no endométrio que, são responsáveis pela rejeição do aloenxerto. Aquando da gravidez ocorre uma polarização Th2 no endométrio, isto é, os linfócitos Th2 predominam em relação ao Th1 e Th17, o que permite a imunotolerância fetal. O sistema hormonal é o principal responsável por esta polarização. A progesterona, que se encontra elevada durante a gravidez, desempenha um papel central na polarização Th1/Th17 para Th2.⁹

Ainda durante a gravidez, existe um aumento das células T reguladoras que também atuam na interface materno-fetal e que por possuírem uma grande capacidade imunossupressora também contribuem para a imunotolerância fetal. As células T reguladoras apresentam na sua superfície o péptido HLA G, expresso exclusivamente nesta interface, ao qual os recetores de superfície das células NK e macrófagos se vão ligar, ficando assim impedidas de destruir as células fetais.⁹ As células Treg também regulam a atividade dos linfócitos Th.⁸

Relativamente ao sistema imunitário inato, a principal alteração é a presença de células NK no endométrio aquando da implantação e durante o primeiro trimestre. Estas encontram-se na decídua e em redor das artérias espiraladas e desempenham um papel importante na modulação da invasão do trofoblasto no endométrio e na remodelação vascular da decídua assegurando a nidação.¹⁰

Lúpus Eritematoso Sistémico

O Lúpus Eritematoso Sistémico é uma doença inflamatória crônica que resulta de uma desregulação do sistema imunitário. É uma reação de hipersensibilidade do tipo III caracterizada por exacerbações intercaladas por períodos de remissão.

A sua etiologia é desconhecida, apesar de vários estudos sugerirem a combinação de fatores genéticos, virais, hormonais e ambientais, somados a alterações do sistema imunitário, secundárias à perda de auto tolerância aos antígenos do próprio.¹¹

Afeta maioritariamente mulheres, a idade média de aparecimento da doença é aos 30 anos. Raramente, o LES também pode afetar as mulheres na pré-menopausa, sendo designado de "LES de início tardio".¹²

Os auto-anticorpos produzidos são dirigidos principalmente contra o DNA, levando à formação de imunocomplexos, que se depositam nos tecidos e/ou ativam o sistema de complemento, libertando fatores que induzem o processo inflamatório e lesão tecidual.¹³ Assim o LES manifesta-se tipicamente pelos seguintes sinais e sintomas: fadiga, febre, artrite, rash fotossensível, serosite, fenômeno de Raynaud, glomerulonefrite, vasculite e alterações hematológicas.¹⁴ A tabela 1 resume as manifestações clínicas do LES:

Tabela 1 –Manifestações clínicas do LES (*adaptado de Harrison, Medicina Interna*)⁵

| Tipo de Sintoma/Manifestações | Sintomas |
|---------------------------------------|--|
| Sintomas constitucionais | Perda de peso, febre, anorexia e fadiga |
| Sintomas músculo-esqueléticas | Miopatia/miosite, artralgias/mialgias e poliartrite não erosiva |
| Manifestações mucocutâneas | Fotossensibilidade, exantema malar, alopecia, exantema discoide, úlceras orais e vasculite |
| Manifestações renais | Nefrite lúpica, síndrome nefrótica e doença renal crônica |
| Manifestações neurológicas | Disfunção cognitiva, cefaleias e psicose |
| Manifestações vasculares | AIT, AVC, EAM e Fenômeno de Raynaud |
| Manifestações pulmonares | Pleurite, doença pulmonar intersticial e hipertensão pulmonar |
| Manifestações cardíacas | Pericardite, endocardite de Libman-Sachs |
| Manifestações hematológicas | Anemia, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatia e esplenomegalia |
| Manifestações gastrintestinais | Náuseas, diarreia e aumento da AST e ALT |
| Manifestações oculares | Síndrome de Sjogren, conjuntivite/episclerite e vasculite |

A ausência de um exame de diagnostico *gold standart* atrasa o diagnóstico. Deste modo, o *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* propôs uma revisão aos critérios de diagnóstico do *American College of Rheumatology* em 1997. Atualmente, para que se estabeleça o diagnostico de LES é necessário que estejam presentes quatro dos critérios definidos, incluindo pelo menos um critério clínico e um critério imunológico, ou nefrite lúpica confirmada em biopsia na presença de anticorpos anti-nucleares ou anti-dsDNA. Ver os critérios de diagnóstico de LES na tabela abaixo (tabela 2).¹²

Tabela 2 - Critérios de diagnóstico LES (adaptado do SLICC)¹²

| Critérios clínicos | Critérios imunológicos |
|--|---|
| Lúpus cutâneo agudo ou subagudo | Presença de anticorpos anti-nucleares (ANA) |
| Lúpus cutâneo crônico | Presença de anti-dsDNA |
| Fotossensibilidade | Presença de anti-SM |
| Úlceras orais e/ou nasofaríngeas na ausência de outras causas (habitualmente indolores) | Presença de anticorpos anti-fosfolípidicos ou VDRL falsamente positivo para sífilis |
| Alopecia na ausência de outras causas | Baixos níveis de complemento: C3, C4 e CH50 |
| Artrite não-erosiva de duas ou mais articulações periféricas | Teste de Coombs direto na ausência anemia de hemolítica |
| Serosite: pleurite ou pericardite | |
| Alterações da função renal: proteinúria persistente > 0,5g / 24h ou a presença de cilindros celulares no exame microscópico de urina | |
| Alterações neurológicas: convulsões, psicose, neuropatia, mielite, estado confusional agudo | |
| Anemia hemolítica | |
| Leucopénia (<4000/mm ³) ou linfopenia (< 100.000/mm ³) | |
| Trombocitopénia (< 100000/mm ³) | |

Segundo a tabela anterior, constata-se que o perfil imunológico do paciente com LES caracteriza-se por níveis elevados de anticorpos anti-nucleares, anti-dsDNA, anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA (Ro) e anti-SSB (La). Os anticorpos anti-nucleares existem em 95% das mulheres com LES, no entanto, não são específicos nem patognomônicos.¹⁵ Os anticorpos anti-dsDNA são positivos em cerca de 75% dos doentes e relacionam-se com a atividade do LES; assim, têm valor preditivo relativamente às agudizações da doença.¹⁶ Já os anticorpos anti-Sm estão presentes em 30% dos casos e são muito específicos para LES. Os anticorpos anti-SSA (Ro), presentes em 30% dos pacientes, e os anti-SSB (La), presentes em 10% dos pacientes, são anticorpos dirigidos contra proteínas que fazem parte da composição do RNA, e são capazes de atravessar a placenta, associando-se, desta

forma, a complicações fetais.¹⁷ Estes anticorpos também podem estar presentes em doentes com Síndrome de Sjogren.

Cerca de metade das mulheres com LES apresentam anticorpo anti-fosfolipídicos (anti-coagulante lúpico, anti-cardiolipina ou anti β 2-glicoproteína), e cerca de 25% das doentes com LES preenchem critérios de SAAF.¹⁶

O tratamento do LES é complexo e depende das manifestações clínicas e da sua atividade. Inclui terapêutica de remissão, para controlar rapidamente a atividade da doença, e terapêutica de manutenção, destinada a manter a remissão e a prevenir as agudizações. Como o LES é uma doença inflamatória desencadeada por alterações imunes, o tratamento assenta em anti-inflamatórias e imunossupressores.

Em doentes com sintomas ligeiros preconiza-se a utilização de AINES ou corticosteroides em baixas doses. Manifestações severas exigem doses moderadas a altas de corticosteroides. Contudo, de modo a evitar os efeitos secundários dos CE a longo prazo estes podem ser substituídos por imunossupressores.¹⁸

A hidroxicloroquina é considerada o tratamento *gold standard* dos doentes com LES por ter efeito anti-inflamatório, anti-agregante, hipolipemiante, um perfil de segurança favorável e compatível com gravidez e reduzir a mortalidade. É a “terapêutica de base” do LES e atualmente é recomendada para todos os doentes, a menos que exista contraindicações para a sua prescrição, como é o caso de pacientes com hipersensibilidade ao componente 4-aminoquinolona, miastenia gravis, maculopatia ocular e retinite pigmentosa.¹⁸

Na presença de crises de artrite, serosite e febre utilizam-se AINES ou prednisolona em doses baixas (<10 mg/dia), esta pode ser aumentada até 1mg/kg na presença de manifestações sistémicas agudas (por exemplo, no caso de envolvimento renal ou do sistema nervoso). Para a terapêutica da nefrite lúpica devem ser adicionados pulsos de ciclosfamida ou micofenolato de mofetil. As formas refratárias do LES podem ser tratadas com agentes biológicos como o rituximab e o belimumab.^{18,19,20}

Como medidas não farmacológicas, é crucial que os doentes evitem a exposição solar, utilizem protetor solar com elevado fator de proteção durante todo o ano, façam exercício físico regular, realizem uma dieta equilibrada e cessação tabágica. O tratamento e monitorização de condições associadas, como a diabetes, a hipertensão ou a dislipidemia, é também outra medida importante nos doentes com LES.^{18,19,20}

Impacto da gravidez no LES

Vários estudos foram efetuados para verificar se existiria ou não um aumento da atividade do LES durante a gravidez. Os resultados obtidos, embora não consensuais, apontam para a existência de um aumento das exacerbações do LES durante a gravidez.¹⁶

A maioria dos estudos mostra um aumento das exacerbações em 25- 65% sendo que, de uma forma geral, 40 a 50% são ligeiras e 15 a 30% correspondem a formas moderadas a graves.^{16,21,22}

A fisiopatologia da atividade do LES durante a gravidez é ainda desconhecida, no entanto, pensa-se que o aumento da sua atividade se deve ao aumento dos níveis de estrogênio, prolactina e citocinas produzidas pelas células Th2 aquando da gestação.

No pós-parto, a ocorrência de crises é explicada pelos níveis reduzidos de hormonas esteroides anti-inflamatórias, níveis elevados de prolactina que tem efeito pró-inflamatório, alterações no eixo neuroendócrino e alterações nos níveis de estrogênio e progesterona.¹⁴

Estas exacerbações podem ocorrer em qualquer fase da gravidez, sendo que, segundo a maioria dos estudos, são mais frequentes durante o segundo trimestre e no pós-parto. Sendo assim necessário, manter uma vigilância adequada e por vezes fazer alguns ajustes terapêuticos no puerpério.^{8,23,24,26,27}

Como o LES afeta um leque de mulheres compreendido entre os 15 e os 45 anos, verificasse que as exacerbações durante a gravidez são mais frequentes em pacientes que engravidam em idades mais jovens comparativamente as que engravidam mais tardiamente. As agudizações durante a gestação, também são mais comuns em grávidas com nefrite lúpica ativa e em pacientes afro-americanos.^{14,18,25}

Os órgãos mais frequentemente afetados nas exacerbações são a pele, o rim, as articulações e o sistema imunitário.²⁸

O impacto da exacerbação da doença na gravidez depende do seu tipo e do número de vezes que ocorre. O envolvimento cutâneo geralmente não interfere com a gestação, enquanto que, as manifestações renais e hematológicas interferem com o prognóstico da mesma.²⁹

Apesar de não ser possível determinar quais as grávidas que irão desenvolver agudizações do LES, há determinados fatores que aumentam a probabilidade de ocorrer uma exacerbação, nomeadamente:^{30,31,32}

- Lúpus Eritematosos Sistémico ativo nos 6 meses anteriores à concepção:
Mulheres com doença em remissão há pelo menos seis meses apresentam uma taxa de 7% a 33% de exacerbações durante a gravidez, enquanto que mulheres com doença ativa durante a concepção apresentam 61% a 67% exacerbações no mesmo período.¹⁴ O envolvimento renal, hematológico e dermatológico nos 6 meses prévios à gravidez prediz o envolvimento dos mesmos sistemas durante a gestação.³³
- Nefrite lúpica:
Segundo um estudo realizado por *Gladman et al.* com 193 grávidas em que, 104 das quais tinham LES, foram identificadas 81 grávidas que apresentavam doença renal ativa e destas 46% tiveram exacerbações da doença face aos 13% registados nas grávidas sem doença renal.^{34,35}
- Interrupção abrupta da hidroxicloroquina:
Durante a gravidez, é recomendável continuar com a HCQ porque esta diminui os riscos de exacerbações e, de momento, não se encontram identificadas anomalias fetais associadas a este fármaco.³⁰
- Existência de LES grave no passado com múltiplas exacerbações

É importante diferenciar as exacerbações do LES das alterações fisiológicas da gravidez, uma vez que algumas manifestações clínicas típicas da gravidez podem simular alguns sintomas de doença lúpica ativa. Deste modo, a tabela 3 pretende sistematizar o diagnóstico diferencial entre exacerbações do LES e alterações fisiológicas da gravidez (ver seção: “Gravidez: adaptações fisiológicas”).

Tabela 3 – Características da exacerbação do LES vs Alterações na gravidez normal
(adaptado de Stojan G., et al.)⁶

| Característica | Exacerbação do LES | Gravidez normal |
|----------------------------|--|---|
| Sinais clínicos | Rash (eritema lúpico), artrite inflamatória, linfadenopatia, febre (> 38°C e sem relação com infecção ou fármacos), artralguas, mialgias, edema (mãos, membros inferiores e face), alopecia reversível, pleurite e pericardite | Fadiga, artralguas, derrame discreto no joelho, mialgias, eritema malar e palmar, perda capilar pós-parto, síndrome do túnel cárpico, edema (mãos, membros inferiores e face) e dispneia em repouso |
| Velocidade de sedimentação | Aumentada | 18 – 46 mm/h se < 20 semanas de gestação ou 30 – 70 mm/h ≥ 20 semanas de gestação |
| Anemia | Hb < 10,5 g/dl (anemia hemolítica com teste de Coombs positivo) | Hb > 11 g/dl se < 20 semanas de gestação ou Hb > 10,5 g/dl se > 20 semanas gestação (anemia microcítica hipocrômica) |
| Trombocitopenia | Plaquetas < 95000 | Usualmente as plaquetas estão no limite inferior da normalidade (>100000). Em 8% das grávidas verificasse trombocitopenia |
| Análise da urina | Hematúria e cilindros celulares | Hematúria rara, normalmente por contaminação vaginal |
| Proteinúria | ≥ 300 mg/dia | < 300 mg/dia |
| Creatinina sérica | Normal ou aumentada | Diminuída |
| Anticorpos anti-dsDNA | Títulos altos | Negativo |
| Complemento | Normal ou diminuído | Habitualmente aumentado |
| Pressão arterial | Normal ou aumentada | Diminuída |
| Função hepática | Normal | Normal |

Em comum, estão presentes sintomas como artralgias, mialgias, eritema malar e das palmas das mãos, perda de cabelo, edema da face, das mãos e dos membros inferiores, anemia e trombocitopenia.^{36,37,38,39}

A distinção de exacerbação do LES de alterações fisiológicas da gravidez realiza-se através de exames laboratoriais. São mais sugestivos de LES o aumento de anticorpos anti-dsDNA, teste de Coombs direto positivo, presença de hematúria e anticorpos anti-plaquetários com trombocitopenia. A queda dos níveis sérios de C3 e C4, mesmo na faixa normal, também é sugestiva de atividade do LES durante a gravidez.^{31,39}

Para superar esta dificuldade de diagnóstico, as escalas de atividade do LES foram modificadas de forma a ser ajustadas à gestação: “Lupus Activity Index (LAI) Pregnancy”, “SLE Pregnancy Disease Activity Index (SLEDAI)”, “Modified Systemic Lupus Activity Measure (mSLAM)”.^{6,7}

Exacerbação Renal (Nefrite Lúpica):

O risco de desenvolver uma exacerbação renal durante a gravidez está relacionado com a atividade do LES no momento da concepção e com história de envolvimento renal em gestação anterior.¹⁸ A exacerbação renal ocorre em 20 a 30% das grávidas com LES.²⁸ Para além disso, o início da NL na gravidez não é incomum.⁴¹

A gravidez tem consequências a curto e a longo prazo na função renal, levando a um aumento do risco de exacerbações da nefrite lúpica e da progressão para doença renal crónica de estágio V.²³ Por sua vez, este risco é maior em mulheres que já apresentavam lesão renal prévia à gravidez. A probabilidade de uma mulher com LES desenvolver doença renal durante a gravidez é menor se esta se encontrar em remissão há pelo menos 6 meses no momento da concepção.¹⁴ A taxa de perda de função renal irreversível é inferior a 1% nas mulheres que engravidaram com a nefrite em remissão.²⁴ Grávidas com nefrite lúpica, presente no momento da concepção, apresentam um maior risco de desenvolver hipertensão e PE durante a gravidez.

Pesquisas recentes revelaram que o desfecho da gravidez é habitualmente favorável, desde que a nefrite lúpica esteja inativa ou controlada e a função renal preservada antes da gestação.²⁴ Foi realizado um estudo onde 52% das gestações de mulheres com doença renal ativa aquando da concepção resultaram em morte fetal comparativamente aos 30% das gestações de mulheres com doença renal em remissão.¹⁸

A nefrite lúpica manifesta-se através de um espectro variável entre hematúria/proteinúria microscópica ligeira e assintomática a insuficiência renal rapidamente progressiva.³³ Assim são fatores preditivos de agravamento da nefrite lúpica: uma creatininemia > 1,2 mg/dL ou uma proteinúria > 0,5g/24 horas (como durante a gravidez ocorre vasodilatação com aumento da taxa de filtração só se considera patológico uma proteinúria > 300mg/24 horas).³³ A creatinina sérica no momento da concepção tem valor prognóstico, assim mulheres com uma creatininemia > 2,8 mg/dL têm uma taxa de sucesso da gravidez entre os 20 e os 30%.⁶

A exacerbação renal constitui um importante desafio clínico no diagnóstico diferencial com a pré-eclâmpsia uma vez que, as manifestações clínicas de ambas são semelhantes, contudo possuem uma abordagem terapêutica diferente (ver seção: “Tratamento das exacerbações do Lúpus Eritematosos Sistémico durante a gravidez” e “Tratamento da pré-eclâmpsia”).

A Tabela 4 apresenta algumas diferenças laboratoriais úteis no diagnóstico diferencial destas duas entidades clínicas:

Tabela 4 – Distinção entre nefrite lúpica, pré-eclampsia e síndrome de HELLP.
(Adaptada de Stojan G., et al; Barbhaiya M., et al; Andreoli L., et al. e Holmgren C. et al.)^{6,7,23,24}

| Alterações clínicas e laboratoriais | Nefrite lúpica | Pré-eclâmpsia | HELLP |
|-------------------------------------|---|--|---|
| Sintomas | Fadiga, eritema associado ao LES, linfadenopatias, serosite, artrite e cefaleias | Cefaleias, confusão, escotomas, acidente vascular cerebral | Cansaço, retenção de líquidos, dores de cabeça, náuseas e perturbações da visão |
| Tensão arterial | Normal-alta | Alta | Associada à pré-eclampsia |
| Início da hipertensão arterial | Qualquer idade gestacional | Após das 20 semanas | Após 34 semanas ou no pós-parto |
| Envolvimento doutros órgãos iguais | Ausente (se presente evidencia LES ativo) | Presente (SNC) | Ausente |
| Creatinina > 1,2 mg/dl | Comum | Normal a elevado | Raro |
| Trombocitopenia | Presente | Presente | Presente |
| Neutropenia | Presente | Ausente | Ausente |
| Anemia | Anemia hemolítica, possível (teste de Coombs positivo) | Anemia hemolítica microangiopática | Anemia hemolítica microangiopática |
| Níveis de complemento (C3 e C4) | Diminuídos (Relativamente ao valor basal da gravidez, mas a diminuição pode verificar-se dentro dos parâmetros normais) | Normais-baixos | Normais |
| Anti-dsDNA | Aumentado | Ausente | Ausente |
| Elevação das enzimas hepáticas | Ausente | Elevação discreta | Presente |
| Sedimento urinário ativo | Ativo (hematúria e cilindrúria) | Inativo | Inativo |
| Proteinúria | Presente | Presente | Presente |
| Ácido úrico sérico (>4,9 mg/dl) | Normal | Aumentado | Aumentado |
| Resposta aos corticoides | Sim | Não | Não |

A pré-eclampsia caracteriza-se por trombocitopenia e deterioração da função renal, tal como a nefrite lúpica, através do desenvolvimento de hipertensão arterial, proteinúria e edema dos membros inferiores. A pré-eclâmpsia tem uma incidência de 15 a 35% nas mulheres com LES, é frequentemente grave e desenvolve-se após as 20 semanas de gestação.¹⁶ Manifesta-se com a elevação da concentração de ácido úrico no sangue o que a diferencia de nefrite lúpica.¹²

A exacerbação da nefrite lúpica ocorre em qualquer idade gestacional, geralmente antes das 20 semanas de gestação e responde à terapêutica com corticosteróides. O aumento do título de anticorpos anti-dsDNA, a presença de anemia hemolítica com teste de Coombs positivo, de leucopenia e de cilindros celulares na urina são sugestivos de NF.²⁴ Por vez, pode ser necessário uma biópsia renal para diferenciar estas duas entidades clínicas.¹⁴

Exacerbação hematológica:

A exacerbação hematológica manifesta-se, na maioria dos casos, pela presença de hemólise, leucopénia e/ou trombocitopénia.

Tal como a exacerbação renal, a exacerbação hematológica constitui um desafio clínico no seu diagnóstico diferencial com a síndrome de HELLP uma vez que, as manifestações clínicas de ambas são semelhantes e possuem uma abordagem terapêutica diferente²⁴. (ver seção: “Tratamento das exacerbações do Lúpus Eritematosos Sistémico durante a gravidez” e “Tratamento da HELLP”)

Em comum, estas duas entidades clínicas, têm alguns sintomas constitucionais, a presença de trombocitopenia e de anemia. A Tabela 4, apresentada anteriormente, tem algumas das diferenças laboratoriais úteis para o diagnóstico diferencial.

A síndrome de HELLP é caracterizada por hemólise, enzimas hepáticas elevadas, trombocitopenia e hipertensão devido à sua associação com a pré-eclampsia. Tem geralmente início no último trimestre da gravidez ou imediatamente após o parto. Os sintomas mais comuns são o cansaço, retenção de líquidos, dores de cabeça, náuseas e perturbações da visão.⁵

Impacto do LES na gravidez

Além da morbidade inerente aos surtos de LES, ao seu tratamento e ao decorrer da própria doença, existe um aumento de complicações materno-fetais na gestação das grávidas com LES comparativamente as grávidas sem LES.

O LES é uma doença que se caracteriza por importantes alterações no sistema imunitário, o que compromete a tolerância imunológica necessária para o crescimento e desenvolvimento fetal. No LES há uma diminuição das células T reguladoras, o que leva a uma reação do sistema imunitário da mãe contra o feto e a numerosas complicações maternas, obstétricas e fetais. Na origem destas complicações também está um ambiente celular onde predominam as células Th17. O aumento das células Th 17 leva a abortos de repetição e a pré-eclâmpsia e, alterações na proporção de células Th 17/ Treg associam-se a aborto espontâneo e a parto prematuro.⁹

Os fatores que contribuem para o desenvolvimento de complicações materno-fetais nas grávidas com LES são: a presença de LES ativo nos 6 meses precedentes à concepção ou durante a gravidez, morte fetal prévia, diagnóstico de LES durante a gravidez, hipertensão materna, nefrite lúpica ativa na gestação ou doença renal crônica, presença de aPL preenchendo ou não os critérios de SAAF, presença de anticorpos anti-SSA/Ro e anti-SSB/La e afeção renal, pulmonar e/ou cardíaca.^{24,35}

Complicações maternas

As mulheres com LES têm risco aumentado de desenvolver complicações maternas durante a gravidez.

O LES está particularmente associado ao desenvolvimento de hipertensão arterial, morte materna, diabetes gestacional e fenómenos tromboembólicos.^{7,18,24,25} Constatou-se que o risco de enfarte agudo do miocárdio, tromboembolismo pulmonar, trombose venosa profunda, infecções major, hemorragia e trombocitopenia é 2 a 8 vezes mais elevado nas mulheres com LES do que na população geral.¹⁸

A ocorrência de infecções major e de diabetes gestacional estão relacionadas com o tratamento com imunossupressores e corticoides respetivamente e com a desregulação do sistema imunitário própria do LES.³³

Especificamente, a nefrite lúpica, a doença renal terminal e as infecções oportunistas aumentam 20 vezes o risco de morte materna nas grávidas com LES em comparação com a população geral.^{6,25}

Nas grávidas com LES, o risco trombótico está duas a três vezes mais elevado durante a gravidez e nas primeiras seis semanas pós-parto devido, principalmente, às alterações hormonais. Por outro lado, o risco hemorrágico está aumentado, cerca de quatro vezes mais no momento imediatamente antes e logo após o parto devido à trombocitopenia concomitante.⁴² A gravidez, e especialmente o período pós-parto, apresenta um risco trombótico adicional em pacientes com LES que possuem SAAF.¹⁴

Complicações obstétricas e perinatais

O LES está frequentemente associado ao desenvolvimento das seguintes complicações obstétricas: pré-eclampsia/eclampsia, HELLP, aborto, morte neonatal, prematuridade, restrição do crescimento intrauterino, fetos pequenos para a idade gestacional e parto distócico (cesariana).^{24,25}

Grávidas com LES ativo no momento na gestação e/ou durante a gravidez, NL, aPL positivas, hipertensão arterial e anticorpos anti-Ro, revelam uma maior incidência de complicações obstétricas comparativamente às restantes grávidas com LES em remissão.^{42,44}

Por detrás destas complicações, está o estado inflamatório sistémico e crónico do LES que provoca disfunção endotelial que, por sua vez, pode levar ao aumento dos níveis de tromboxano A₂, citocinas inflamatórias e altera a aderência entre as células endoteliais. Com isto, e com ativação da via do complemento, formam-se coágulos placentários que potenciam a ocorrência de trombose e consequentemente de isquemia aumentando o risco das complicações obstétricas já mencionadas. Também se verificaram depósitos de anticorpos anti-dsDNA, proteína C3 do complemento e imunoglobulina IgG, IgA e IgM na placenta das grávidas com LES, estes provocam lesão placentária com diminuição do número e do tamanho das vilosidades coriônicas, conduzindo a insuficiência placentária. A coexistência de síndrome de anticorpos anti-fosfolípidos compromete ainda mais a componente vascular agravando a insuficiência placentária.⁸

A pré-eclâmpsia é cerca de 2 a 3 vezes mais frequente em grávidas com LES comparativamente a grávidas sem LES, observando-se PE em 15 a 35% das grávidas com

LES.^{21,46} No caso do LES, pensa-se que o estado inflamatório sistêmico seja o responsável por desencadear PE. Grávidas com idade avançada, história anterior de pré-eclâmpsia/eclâmpsia, hipertensão preexistente, nefrite lúpica, lúpus ativo, anticorpos antifosfolípidos, diabetes e/ou obesidade têm um maior risco de desenvolver pré-eclâmpsia/eclâmpsia.^{46,47}

O parto prematuro, é das complicações mais comuns, ocorre em aproximadamente um terço dos pacientes, em média por volta das 35 semanas de gestação. A rotura prematura e espontânea das membranas é explicada por mecanismos inflamatórios ao nível da unidade uterino-placentária.^{39,48,49} Como fatores de risco para PPT identifico os seguintes: o aumento da atividade da doença principalmente no segundo trimestre, a hipertensão arterial, a presença de doença tiroideia e o elevado uso de corticoides que pode causar rotura prematura das membranas.¹² Um estudo recente de *Clowse et al.* também observou que a elevação do ácido úrico sérico está associada a PTT.⁴¹

A restrição de crescimento intrauterino tem uma incidência de cerca de 30%.^{6,50} Apesar de atualmente 80 a 90% das gestações de mulheres com LES resultarem em nados vivos, as taxas de perda de gravidez nos pacientes com LES são substancialmente mais elevadas do que na população geral, cerca de 20% das gestações em mulheres com LES terminam em aborto espontâneo ou em nado-morto.^{14,37,40,51} A perda pode ocorrer em qualquer trimestre, e o risco de morte fetal após as 20 semanas de gestação é de 14% nas grávidas sem LES ativo e de 75% nas grávidas com LES grave.¹⁶ Para além dos fatores estabelecidos para a população geral como a idade materna avançada, a presença de anomalias cromossómicas, de mutações genéticas, a coexistência de comorbilidades maternas, as anomalias anatômicas e a disfunção hormonal materna, os seguintes fatores no LES contribuem para a morte fetal:^{33,52}

- LES ativo nos 6 meses anteriores à concepção e durante a gravidez, principalmente no segundo trimestre;
- Proteinúria > 500 mg/24 horas;
- Trombocitopenia;
- Hipocomplementemia;
- Estado protrombótico;
- Anticorpos anti-dsDNA durante a gestação;
- Presença Concomitante de SAAF;
- Desenvolvimento de Lúpus Neonatal com manifestações cardíacas;
- Hipertensão Arterial ou PE/E;

- Diagnóstico de LES durante a gravidez;
- Perda fetal prévia.

Perdas que ocorrem no primeiro trimestre associam-se maioritariamente à presença de anticorpos anti-fosfolipídicos e anti-dsDNA, a baixos níveis de complemento e a doença renal. As perdas nos trimestres subsequentes devem-se maioritariamente à presença de anticorpos anti-fosfolipídicos isoladamente.¹⁴

Foi demonstrado que os abortos de repetição, isto é, três ou mais abortos consecutivos no primeiro trimestre de gravidez, estavam relacionados com uma diminuição das células T reguladoras e, consequentemente, um predomínio de células Th1 e Th17, comparativamente às células Th2, no endométrio gravídico. No LES as células T reguladoras encontram-se diminuídas e as Th17 aumentadas o que pode explicar os abortos de repetição e também a própria pré-eclampsia.¹

Na grávida com LES, o aumento do risco de PE/E, PPT, RPM e diabetes gestacional resulta numa maior taxa de parto distócico por cesariana, ocorre em cerca de 30% das grávidas com LES, e de hospitalizações.⁴²

Como se pode verificar na tabela 5, a maioria das complicações obstétricas anteriormente referidas, são mais comuns em nulíparas do que em múltiparas com LES, sendo que as das complicações com uma maior incidência em múltiparas se expliquem pela idade materna avançada destas.

Tabela 5 – Incidência das complicações obstétricas em nulíparas e múltiparas com LES
(Adaptada de Wallenius M., et al.)⁵³

| e 2. Adjusted ORs for pregnancy characteristics, complications, and mode of deliveries in first births and subsequent births after diagnosis versus reference deliveries* | | | | | | | | |
|---|----------------------------------|------------------------|---------------------|---------|------------------------------------|------------------------|----------------------|---------|
| | First birth in nulliparous women | | | | Subsequent (second or more) births | | | |
| | SLE (n = 95) | Refs. (n = 257,327) | OR (95% CI)† | P | SLE (n = 145) | Refs. (n = 368,266) | OR (95% CI)† | P |
| Assisted reproduction | 4 (4.2) | 6,832 (2.6) | 1.22 (0.43, 3.47) | 0.71 | 2 (1.4) | 3,679 (1.0) | 1.15 (0.28, 4.66) | 0.84 |
| Preeclampsia | 14 (14.7) | 13,917 (5.4) | 3.00 (1.70, 5.29) | < 0.001 | 15 (10.3) | 9,395 (2.5) | 4.23 (2.48, 7.23) | < 0.001 |
| Hypertension | 16 (16.8) | 19,787 (7.7) | 2.36 (1.38, 4.04) | 0.002 | 19 (13.1) | 14,857 (4.0) | 3.40 (2.09, 5.51) | < 0.001 |
| Acute thrombosis | 4 (4.2) | 722 (0.3) | 14.64 (5.36, 40.00) | < 0.001 | 12 (8.3) | 1,466 (0.4) | 21.19 (11.70, 38.39) | < 0.001 |
| Labor induction, total | 27 (28.4) | 37,267 (14.5) | 2.21 (1.41, 3.46) | < 0.001 | 44 (30.3) | 42,661 (11.6) | 3.18 (2.23, 4.54) | < 0.001 |
| Labor dystocia | 33 (34.7) | 117,842 (45.8) | 0.60 (0.39, 0.92) | 0.02 | 33 (22.7) | 71,520 (19.4) | 1.20 (0.81, 1.77) | 0.36 |
| Instrument-assisted deliveries | 12 (12.6) | 40,276 (15.6) | 0.73 (0.39, 1.33) | 0.30 | 7 (4.8) | 12,592 (3.4) | 1.36 (0.64, 2.91) | 0.42 |
| CS total | 31 (32.6) | 42,821 (16.6) | 2.19 (1.42, 3.39) | < 0.001 | 42 (28.9) | 49,188 (13.3) | 2.27 (1.50, 3.43)‡ | < 0.001 |
| CS elective | 12 (12.6) | 9,479 (3.7) | 3.34 (1.81, 6.16) | < 0.001 | 23 (15.9) | 25,264 (6.9) | 2.01 (1.21, 3.32)‡ | 0.006 |
| CS acute | 19 (20.0) | 29,008 (11.3) | 1.81 (1.09, 3.01) | 0.02 | 17 (11.7) | 21,682 (5.9) | 1.73 (1.03, 2.93)‡ | 0.04 |

* Values are the number (percentage) unless indicated otherwise. ORs = odds ratios; SLE = systemic lupus erythematosus; 95% CI = 95% confidence interval; CS = cesarean section.
† Adjusted for maternal age at delivery.
‡ Also adjusted for previous CS.

Síndrome Antifosfolípido

Em 1980, a SAAF foi descrita como uma síndrome associada ao LES³¹ e, atualmente, sabe-se que aproximadamente 30 a 50% das mulheres com LES têm anticorpos anti-fosfolípidos.⁵⁴ A SAAF tem uma incidência de 5:100000 pessoas por ano e 85% dos casos surgem entre os 15 e os 50 anos e, tal como, no LES, existe um predomínio para o sexo feminino.⁵⁵

A síndrome do anticorpo anti-fosfolípido é uma doença autoimune sistémica caracterizada pela existência de trombozes venosas e arteriais e/ou de eventos obstétricos, na presença de anticorpos anti-fosfolípidos (aPL), provocando uma elevada taxa de morbilidade na gravidez: abortos de repetição, mortes e partos prematuros.^{23,56}

O termo anticorpos anti-fosfolípido engloba um grupo heterogêneo de anticorpos contra proteínas plasmáticas que têm afinidade por fosfolípidos: anti-coagulante lúpico (LAC), anticorpos anti-cardiolipina (ACL) e anticorpos anti-β2-glicoproteína 1 (anti-β2GPI). Positividade combinada para ACL e LAC é apresentada como um fator de mau prognóstico pelo aumento do risco de complicações.^{4,18}

A presença de anticorpos anti-fosfolípidos não significa que estejam presentes os critérios para estabelecer o diagnóstico de Síndrome Antifosfolípido (ver tabela 6), no entanto, ambas as situações aumentam a probabilidade de complicações na gravidez.¹² Cerca de 25% das doentes com LES preenchem critérios de SAAF.¹⁶

Para que se estabeleça o diagnóstico de SAAF é necessário, pelo menos, que coexistam um critério laboratorial e um critério clínico dos referidos na tabela 6.²⁴ As alterações laboratoriais devem ocorrer em pelo menos duas ocasiões, com um intervalo igual ou superior a 12 semanas.⁵⁷

Tabela 6: Critérios revistos para diagnóstico de SAF baseado nos Critérios de diagnóstico do Consenso Internacional, 2006, Sidney, Austrália. (*adaptado de Miyakis S., et al.*)⁵⁸

| Critérios clínicos | |
|--|--|
| Aborto/morte intra-uterina | ≥ 3 abortos espontâneos consecutivos e inexplicados, antes das 10 semanas de gestação ou ≥ 1 morte fetal inexplicada após as 10 semanas de gestação (feto morfolologicamente normal) |
| Parto pré-termo < 34 semanas por pré-eclâmpsia ou por reiu | ≥ 1 parto pré-termo < 34 semanas de um feto morfolologicamente normal devido a eclâmpsia/pré-eclâmpsia grave ou RCIU por insuficiência placentária |
| Trombose | ≥ 1 episódio de tromboembolismo clínico arterial venoso ou de pequenos vasos, ocorrendo em qualquer tecido ou órgão |
| Critérios laboratoriais | |
| Anticorpos anti-cardiolipina | Ig G e ou Ig M em títulos médios a elevados (≥ 40 unidades ou > P99) |
| Anti-coagulante lúpico | Prolongamento do aPTT |
| Anti-β ₂ glicoproteína-1 | Anticorpo IgG ou IgM (> P99) |

A SAAF pode existir em pacientes sem evidencia clínica ou laboratorial de outra doença autoimune (SAAF primária). Anticorpos anti-fosfolípidos também podem ser encontrados em outras doenças autoimunes, como é o caso do LES, e ocasionalmente em infecções, doenças malignas ou em resposta a alguns fármacos (SAAF secundária).²³ Tanto a SAAF primária como a secundária representam risco para a gravidez, o que é evidente nos próprios critérios de diagnóstico de SAAF.

Relativamente às complicações, as principais da SAAF são vasculares e obstétricas, sendo que ambas são explicadas por mecanismos trombóticos, e as complicações obstétricas também são mediadas por mecanismos não trombóticos.⁵⁹ Estas mulheres apresentam maior risco de tromboembolismo, enfarte placentário, pré-eclâmpsia/eclâmpsia grave e precoce, aborto espontâneo recorrente, morte fetal, RCIU, PPT e descolamento prematuro da placenta^{50,60}. A síndrome de HELLP também tem sido descrita nas gestações de mulheres com SAAF, sendo de início mais precoce do que na população obstétrica em geral, ocorrendo mais frequentemente no segundo trimestre²³. Deste modo, todas as mulheres com abortos recorrentes devem ser rastreadas para SAAF.⁵⁵

A fisiopatologia das complicações obstétricas na SAAF ainda não foi completamente esclarecida, as teorias existentes dividem os mecanismos fisiopatológicos em trombóticos e não trombóticos.⁵⁵

Durante largos anos, o estado pró-trombótico foi considerado como a única causa dos abortos de repetição em mulheres com SAAF devido aos achados histopatológicos, compatíveis com enfarte e trombose intraluminal, encontrados nas placentas destas mulheres. Todavia, estes achados não estão presentes em todas as placentas de mulheres com SAAF e, uma vez que antes do final do primeiro trimestre não existe quantidade significativa de sangue materno no espaço interviloso, é pouco provável que a trombose seja responsável pelo aborto precoce, o que salienta a importância da ação dos mecanismos não trombóticos.⁶¹

Os eventos trombóticos presentes em doentes com SAAF resultam da ação dos aPL sobre as células endoteliais, as plaquetas e os monócitos, e de proteínas como a anexina V e as que constituem a cascata de coagulação.^{28,32} Os anticorpos anti-β2GPI, quando se ligam às células endoteliais e aos monócitos, promovem o aumento da produção de moléculas de adesão, fator tecidual e endotelina-1 gerando um estado pró-trombótico e pró-inflamatório. Nas plaquetas, a ligação dos aPL, estimula a liberação de trombina e fator Xa responsáveis pela adesão e agregação plaquetária que culmina na formação de um trombo.⁶² A anexina V, também designada por PAP-1, é uma proteína anticoagulante placentária muito abundante ao nível da placenta. O anti-β2GPI ao ligar-se à PAP-1 inibe a sua ação provendo mais uma vez a formação de complexos pró-coagulantes. Assim os aPL, em especial o anti-β2GPI, criam um desequilíbrio entre fatores pró-coagulantes e anticoagulantes favorecendo um ambiente pró-trombótico responsável pelas complicações obstétricas anteriormente referidas.⁵⁵

Os mecanismos não trombóticos podem ser explicados pelo efeito direto dos aPL em componentes da placenta (células endoteliais, neuronais e trofoblasto) e pela inflamação induzida pela interação dos aPL com as proteínas do sistema complemento.^{63,64} Geralmente as células do trofoblasto são coesas entre si através de moléculas de adesão, das quais são exemplos as integrinas alfa 1 e V e as caderinas V e VE e a ligação dos aPL a estas moléculas impede que o trofoblasto se implante corretamente. Para além disso, os aPL inibem a produção de gonadotrofina coriônica humana beta pelas células trofoblásticas sinciciais, que é a hormona responsável pela

manutenção do corpo amarelo até que a placenta esteja completamente formada, o que pode conduzir a perda fetal.⁶⁵

Relativamente à interação dos aPL com as proteínas do sistema de complemento e da inflamação que daí advém, sabe-se que, devido a estudos realizados em modelos animais, o déficit do complemento reduz as complicações vasculares e obstétricas da SAAF. O mecanismo pelo qual os aPL ativam o sistema de complemento ainda não foi esclarecido, mas, acredita-se que seja pela via clássica.⁶⁶ A hipocomplementémia verificada em alguns doentes com SAAF é explicada pela ativação e consumo das proteínas do complemento, uma vez que os seus níveis estão elevados nesta patologia.^{62,63,66} Os componentes C3a, C4a e C5a aumentam a permeabilidade vascular, ativam as plaquetas e neutrófilos e promovem a libertação de citocinas como a TNF-alfa pelos monócitos. Elevados níveis de TNF-alfa levam a uma diminuição dos níveis das citocinas libertadas pelas células Th2 que participam na implantação do blastocisto e no crescimento do trofoblasto, o que compromete o sucesso da gravidez.^{67,68}

Para além disso, o sistema de complemento interage com as proteínas da cascata de coagulação, o que predispõe um estado pro-trombótico: na ausência de C3, a trombina é responsável pela formação de C5; C5a aumenta a expressão do fator tecidual; o fator XIIa ativa e degrada C1; o MAC degrada a protrombina em trombina.⁶²

Até ao momento não existem evidências suficientes sobre o efeito da presença de anticorpos anti-fosfolípidos na circulação fetal, no entanto, esta não parece ser nociva uma vez que a passagem transplacentária destes não produz qualquer complicação trombótica no recém-nascido.⁶⁰

O prognóstico da gravidez em pacientes com SAAF tem melhorado nas últimas duas décadas devido à abordagem eficiente destes doentes por uma equipa multidisciplinar e ao respetivo tratamento.²³

(ver seção: “Tratamento da SAAF”).

Tratamento das complicações

Os fármacos utilizados no tratamento da grávida com LES podem ser divididos em três grandes grupos:

- Fármacos sem risco teratogénico comprovado:

- Anti-maláricos (hidroxicloroquina): a HCQ diminui os riscos de exacerbações e não estão descritas anomalias fetais associadas a este fármaco;
- Azatioprina (imunossupressor);
- AAS em baixas doses (até 160 mg/dia);
- Heparina: pode ser utilizada HBPM ou a HNF;
- Anti-hipertensores (exceto IECAS, ARA);

- Fármacos que podem ser usados com restrição

- AINES: quando usados em altas doses no primeiro trimestre, estão associados a um aumento do risco de aborto espontâneo e de incidência de fenda oro-facial e malformações cardíacas (naproxeno); no segundo e terceiro trimestre, quando utilizados por períodos superiores a 72 horas, podem provocar oligoâmnios e insuficiência renal neonatal. Após as 32 semanas podem provocar constrição ou encerramento do canal arterial fetal. Estas alterações normalmente são reversíveis. A toma de AINES está também associada à presença de discrasia fetal e neonatal, assim devem ser utilizados com precaução durante a gravidez²⁴
- Corticoides: os corticoides administrados no tratamento do LES são a prednisolona ou a metilprednisolona, estes podem ser usados durante a gravidez como tratamento de manutenção ou em pulsos nas exacerbações.⁶⁹ Podem levar, raramente, a manifestações como diabetes gestacional, rotura prematura de membranas, insuficiência útero-placentária, RCIU, hipertensão arterial e pré-eclâmpsia. Quando usados no período periconcepcional estão associados a um aumento moderado (risco de 1,7) da incidência de fenda lábio-palatina.⁷⁰
- Imunossupressores: é relativamente seguro utilizar azatioprina (o mais usado), o tacrolimus ou a ciclosporina, contudo a dose de azatioprina não deve ser superior a 2-2,5 mg/kg/dia, uma vez que doses superiores

associam-se a RCIU e a alterações da imunidade neonatal.^{30,35} Até ao momento, o risco de teratogenicidade da azatioprina ainda é desconhecido, mas devido à falta de estudos este fármaco é apenas utilizado nos casos graves de LES onde o benefícios da sua utilização supera o seu possível risco.²³

- Biológicos: os fármacos aprovados no tratamento do LES são o rituximab e o belimumab, mas ainda existem poucos estudos que comprovem a sua segurança na gravidez. O rituximab durante a pré-conceção ou o primeiro trimestre não parece aumentar o risco de linfopenia ou neutropenia neonatal. No entanto, no segundo e terceiro trimestre, provoca diminuição das células B no feto. Mais tarde, diminui a resposta à vacina para a influenza, o que pode reativar a hepatite B ou induzir hipogamaglobulinemia. O belimumab apenas foi estudado em animais, e os resultados obtidos indicam que, apesar deste fármaco atravessar a placenta, não tem efeitos teratogénicos aparentes, mas, leva à depleção de linfócitos B no sangue e nos tecidos linfóides da mãe e do feto. Atualmente as recomendações europeias consideram os estudos existentes como insuficientes para afirmar que estes fármacos são seguros na gravidez e, portanto, preconizam o seu uso apenas se nenhum outro fármaco for eficaz no controlo da doença (lúpus refratário).^{71,72}

- Fármacos com risco teratogénico comprovado (contraindicados na gravidez):

- Metotrexato;
- Ciclofosfamida;
- Micofenolato de mofetil;
- Leflunomida;
- Inibidores da enzima de conversão da angiotensina;
- Antagonistas dos recetores de angiotensina;
- Anti-coagulantes antagonistas da vitamina K (como a varfarina);
- Estatinas estão contraindicados na gravidez.

As recomendações da EULAR para a prescrição na mulher grávida com LES está apresentada na seguinte tabela (tabela 7):

Tabela 7: Recomendações da EULAR para a prescrição na mulher grávida com LES (retirado de Gotestam S. C., et al.)⁷²

| The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy and during pregnancy and lactation | |
|--|-----|
| <i>Overarching principles</i> | |
| A Family planning should be addressed in each patient of reproductive age and adjustment of therapy considered before a planned pregnancy. | |
| B Treatment of patients with rheumatic disease before/during pregnancy and lactation should aim to prevent or suppress disease activity in the mother and expose the fetus/child to no harm. | |
| C The risk of drug therapy for the child should be weighed against the risk that untreated maternal disease represents for the patient and the fetus or child. | |
| D The decision on drug therapy during pregnancy and lactation should be based on agreement between the internist/rheumatologist, gynaecologist/obstetrician and the patient, and including other healthcare providers when appropriate. | |
| <i>Points to consider for use of antirheumatic drugs in pregnancy*</i> | |
| 1 csDMARDs† proven compatible with pregnancy are hydroxychloroquine, chloroquine, sulfasalazine, azathioprine, ciclosporin, tacrolimus and colchicine. They should be continued in pregnancy for maintenance of remission or treatment of a disease flare. | B |
| 2 csDMARDs† methotrexate, mycophenolate mofetil and cyclophosphamide are teratogenic and should be withdrawn before pregnancy. | B |
| 3 Non-selective COX inhibitors (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) and prednisone should be considered for use in pregnancy if needed to control active disease symptoms. NSAIDs should be restricted to the first and second trimesters. | B |
| 4 In severe, refractory maternal disease during pregnancy methylprednisolone pulses, intravenous immunoglobulin or even second or third trimester use of cyclophosphamide should be considered. | D |
| 5 csDMARDs†, tsDMARDs§ and anti-inflammatory drugs with insufficient documentation concerning use in pregnancy should be avoided until further evidence is available. This applies to leflunomide, mepacrine, tofacitinib and selective COX II inhibitors. | B–D |
| 6 Among bDMARDs¶ continuation of tumour necrosis factor (TNF) inhibitors during the first part of pregnancy should be considered. Etanercept and certolizumab may be considered for use throughout pregnancy due to low rate of transplacental passage. | B |
| 7 bDMARDs¶ rituximab, anakinra, tocilizumab, abatacept, belimumab and ustekinumab have limited documentation on safe use in pregnancy and should be replaced before conception by other medication. They should be used during pregnancy only when no other pregnancy-compatible drug can effectively control maternal disease. | D |
| <i>Points to consider for use of antirheumatic drugs during lactation*</i> | |
| 1 csDMARDs† and anti-inflammatory drugs compatible with breast feeding should be considered for continuation during lactation provided the child does not have conditions that contraindicate it. This applies to hydroxychloroquine, chloroquine, sulfasalazine, azathioprine, ciclosporin, tacrolimus, colchicine, prednisone, immunoglobulin, non-selective COX inhibitors and celecoxib. | D |
| 2 csDMARDs†, tsDMARDs§ and anti-inflammatory drugs with no or limited data on breast feeding should be avoided in lactating women. This applies to methotrexate, mycophenolate mofetil, cyclophosphamide, leflunomide, tofacitinib and cyclooxygenase II inhibitors other than celecoxib. | D |
| 3 Low transfer to breast milk has been shown for infliximab, adalimumab, etanercept and certolizumab. Continuation of TNF inhibitors should be considered compatible with breast feeding. | D |
| 4 bDMARDs¶ with no data on breast feeding such as rituximab, anakinra, belimumab, ustekinumab, tocilizumab and abatacept should be avoided during lactation if other therapy is available to control the disease. Based on pharmacological properties of bDMARDs¶, lactation should not be discouraged when using these agents, if no other options are available. | D |
| *Level of evidence is given for each drug separately in table 2. | |
| †A Category I evidence from meta-analysis of randomised controlled trials (1A) or from at least one randomised controlled trial (1B) | |
| B Category II evidence from at least one controlled study without randomisation (2A) or from at least one type of quasi-experimental study (2B), or extrapolated recommendations from category I evidence. | |
| C Category III evidence from descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies or case-control studies (3), or extrapolated recommendation from category I or II evidence. | |
| D Category IV evidence from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities (4), or extrapolated recommendation from category II or III evidence. | |
| †Conventional synthetic DMARDs. | |
| §Targeted synthetic DMARDs. | |
| ¶Biologic DMARDs. | |

O planeamento da gravidez em mulheres com LES implica reajustes terapêuticos de forma a manter a doença em remissão com fármacos seguros, tanto para a mãe como para o feto. Assim, os fármacos que se incluem no grupo “fármacos com risco teratogénico comprovado” devem ser descontinuados 3 a 6 meses antes da conceção e durante a gravidez.

As mulheres sob corticoterapia e heparina devem efetuar suplementação com cálcio oral e vitamina D até ao fim da lactação, de forma a diminuir o risco de osteopénia.¹⁸ Para além disso, todas as grávidas com LES devem fazer a suplementação recomenda em geral para todas as grávidas sem LES com ácido fólico e iodo.³³

O controlo das exacerbações do LES durante a gravidez é realizado com as mesmas classes de fármacos com que é efetuado nos restantes doentes com LES. No entanto, a sua utilização deve ser realizada com cuidado.

Em seguida irá abordar-se o tratamento específico para as exacerbações do LES durante a gravidez e para as complicações maternas mais comuns, como a PE, HELLP e SAAF.

Tratamento das exacerbações do lúpus eritematoso sistêmico durante a gravidez

A terapêutica escolhida deve ter em conta a severidade da exacerbação e o tipo de órgão afetado.

Na presença de crises leves, com manifestações articulares e cutâneas, preconiza-se o uso de HCQ como primeira linha e, em caso de necessidade, corticosteróides em doses baixas (prednisolona <10-20 mg/dia). Também podem ser usados AINES de forma intermitente e na sua menor dose eficaz.²³

No caso de recidivas moderadas a severas, pode associar-se um fármaco de 2ª linha com o intuito de reduzir a dose de prednisolona para evitar os efeitos secundários aos CE a longo prazo. O fármaco de 2ª linha mais utilizado é a azatioprina cuja dose diária não deve ultrapassar os 2-2,5 mg/kg/dia.⁶ Em caso de manifestações severas, em que se antecipa morte fetal se a mãe não for tratada, deve ser utilizada ciclofosfamida, apesar do seu uso contraindicado na gravidez.⁶

Na presença de uma exacerbação hematológica, com febres prolongadas superiores a 38,5°C, hemoglobina < 8 g/dL deve-se aumentar a dose de corticosteróide até 0,5-1mg/kg/dia ou administrar pulsos endovenosos de metilprednisolona.^{6,23}

O tratamento a nefrite lúpica exige elevadas doses de corticosteróides e/ou imunossupressores. Os corticosteróides orais devem ser aumentados até 0,5-1mg/kg/dia juntamente com a administração de corticosteróides endovenosos. Se necessário, devem ser utilizados imunossupressores (azatioprina, ciclosporina, tacrolimus) para o tratamento das formas proliferativas.¹⁸ Nos casos de deterioração progressiva da função renal pode ser necessário a terminação da gravidez. Na nefrite lúpica terminal, o tratamento de escolha é o transplante renal, pois após o transplante a probabilidade de recidiva da NL é muito baixa. A gravidez pós-transplante usualmente é bem-sucedida, contudo há um aumento do risco de desenvolvimento de complicações maternas e fetais.⁴¹ Agentes anti-hipertensores são necessários em doentes com nefrite lúpica e hipertensão arterial, sendo que os únicos seguros na gravidez são a Metildopa, Nifedipina e Labetolol.²⁵

As formas refratárias do LES podem ser tratadas com agentes biológicos como o rituximab e o belimumab.^{18,19,20}

Tratamento da pré-eclampsia

A PE tem como tratamento definitivo a indução do parto, ponderando a idade gestacional.²⁴ A aspirina atua ao nível das plaquetas diminuindo o tromboxano A2, e por isso, é usada como profilaxia de PE na mulher com LES.⁴⁵

Tratamento da HELLP

O tratamento da HELLP deve ser realizado de acordo a idade gestacional. Após as 34 semanas, deve induzir-se o parto. Antes das 27 semanas devemos vigiar a mãe durante pelo menos 48 a 72 horas e, se a condição materna ou fetal se agravar, deve induzir-se o parto.⁶

Os CE parecem aumentar o número de plaquetas e consequentemente permitem o parto vaginal, contudo não diminuem a mortalidade materna.⁶

Tratamento dos fenómenos tromboembólicos não associadas a SAAF

Pacientes que já tomam varfarina devido a um evento trombótico venoso ou arterial devem, assim que a gravidez for confirmada, devem alterar para doses terapêuticas de heparina (HBPM), que é incapaz de atravessar a placenta. Mulheres com antecedentes de perdas fetais são tratadas com doses profiláticas de heparina e aspirina em baixa dose nas gravidezes subsequentes.

Tratamento da SAAF

O objetivo do tratamento da SAAF durante a gravidez é reduzir ou eliminar o risco de complicações tromboembólicas e de complicações obstétricas. A profilaxia inicia-se com a identificação dos fatores de risco maternos, incluindo trombose prévia, aborto prévio, doenças crônicas, idade materna > 35 anos, obesidade, tabagismo, PE, parto por cesariana, insuficiência venosa periférica e a coexistência clínica de LES ou outras doenças autoimunes sistêmicas.²³

De forma a facilitar a compreensão das recomendações de tratamento dos pacientes com SAAF podemos estratificar os doentes em três categorias:

- Portadores assintomáticos (pacientes com anticorpos aPL positivos sem complicações obstétricas graves ou trombose) geralmente não requerem terapia, no entanto, o uso de aspirina em baixa dose (75-100 mg/dia) é comum;
- Pacientes com síndrome antifosfolípida assente em critérios obstétricos (doentes com anticorpos aPL positivos e com antecedentes de complicações obstétricas em gestações anteriores, mas sem trombose) devem ser tratados com aspirina em baixa dose (100-160 mg/dia). Os resultados dos estudos e meta-análises são disparees quanto à combinação de aspirina em baixas doses com heparina nestas circunstâncias. De acordo com *Danza et al*, mulheres com SAAF assente em critérios obstétricos devem ser medicadas com AAS em baixas doses e, no caso de antecedentes em gestações anteriores de PTT antes das 34 semanas por pré-eclampsia/eclampsia ou RCIU ou morte fetal após as 10 semanas, também devem ser medicadas com HBPM em doses profiláticas assim que se confirme uma gravidez evolutiva *in utero*.⁷³
- Pacientes com síndrome antifosfolípida estabelecido e antecedentes pessoais de trombose requerem doses terapêuticas de heparina durante a gravidez até aproximadamente 6 semanas pós-parto (a dose de HBPM utilizada não é consensual, uma vez que não existem estudos randomizados suficientes para doses específicas de HBPM nestas circunstâncias e esta depende da gravidade e recorrência de complicações anteriores e dos níveis dos anticorpos)^{23,54,74}

Por vezes, e de acordo com as complicações obstétricas presentes, é necessário a associação com outras classes de fármacos:

- HCQ: Estudos realizados em animais evidenciam que a HCQ dificulta a ligação dos aPL ao trofoblasto e a ativação do complemento por parte dos anticorpos antifosfolípidicos.⁶³ Num estudo de coorte retrospectivo o tratamento com hidroxicloroquina foi associado a uma maior taxa de nascidos vivos (67% vs 57%) e uma menor prevalência de comorbilidades na gravidez (47% vs 63%).¹⁴ No entanto, são necessários mais estudos que comprovem o seu benefício;
- Corticosteroides: em baixa dose e apenas se existirem complicações;⁶¹
- Imunoglobulinas endovenosas: IVIG também pode ser usada durante a gravidez, geralmente em combinação com aspirina e heparina de baixa dose, especialmente em mulheres com complicações obstétricas passadas ou perda de gravidez recorrente durante o tratamento com heparina.⁵⁴ No entanto, alguns autores

acreditam que imunoglobulinas intravenosas são apropriadas apenas para os poucos pacientes que não respondem à heparina e aspirina em combinação;⁷⁴

- Plasmaferese: Falha de evidências que comprovem os seus benefícios.⁶¹

Para mulheres com LES e SAAF, as recomendações são muito variáveis, de acordo com a sociedade “A Royal College of Obstetricians and Gynaecologists” (RCOG), esta recomenda a profilaxia desde o 1º trimestre com AAS (100 mg/dia) com HBPM até as 6 semanas pós-parto.^{63,75} Se mulher com LES e aPL sem SAAF deve manter a terapêutica com HBPM até apenas 7 dias pós-parto.⁶³

Lúpus neonatal

O Lúpus Neonatal é uma complicação que pode ocorrer em recém-nascidos de mães, com ou sem LES, que apresentam teste positivo para anticorpos anti-SSA (Ro) e/ou anti-SSB (La), ou menos frequentemente anti-RNP U1.^{23,54,74,76} Ocorre em 3-5% dos recém-nascidos de mães com anticorpos anti-SSA (Ro) e/ou anti-SSB (La) sendo que, a coexistência dos dois anticorpos anteriores parece aumentar o risco de desenvolvimento desta patologia.^{12,77,90} Em 1-2% dos casos resulta em morte neonatal.⁶

O Lúpus neonatal desenvolve-se pela transmissão de auto anticorpos da mãe para o feto através da placenta durante o transporte ativo de IgG que ocorre entre as 16 e 30 semanas de gestação.^{18,23,56} Por norma, trata-se de uma situação clínica transitória que dura aproximadamente 6 a 9 meses após o nascimento¹². Esta corresponde ao tempo necessário até ao desaparecimento dos auto-anticorpos maternos da circulação fetal.^{78,79}

Como já referido, os anticorpos envolvidos são mais frequentemente os anti-ribonucleoproteínas nucleares Ro (anti-SSA/Ro) e o La (anti-SSB/La) e, menos frequentemente, os U1-ribonucleoproteínas (U1/RNP); destes o mais frequentemente envolvido são os anticorpos anti-Ro.^{77,80,81} O diagnóstico é baseado nas manifestações clínicas e na deteção dos anticorpos anteriores no soro da mãe ou do recém-nascido.⁸⁶

Resultados de estudos experimentais mostram que, além da presença dos anticorpos acima mencionados, fatores ambientais (infecções), características da circulação feto placentária e fatores genéticos fetais (genes de suscetibilidade de HLA ou outros genes) também podem contribuir para o desenvolvimento do lúpus neonatal.³⁶ Estudos genéticos mostram que o haplotipo HLA-DR3 é comum em mães com anticorpos anti-SSA/Ro cujos filhos têm LEN.⁸⁰

A forma benigna e mais comum do LEN, 16 a 50% dos casos, envolve manifestações cutâneas presentes mais frequentemente em áreas expostas, que estão presentes no nascimento ou que se desenvolvem quatro meses após este, sendo assim o diagnóstico pós-natal.^{23,54,74,81} Inclui lesões maioritariamente maculosas ou papulosas, eritematosas, anulares ou policíclicas, com atrofia central e margens elevadas, sobretudo na face (regiões periocular e malar e em forma de borboleta) e couro cabeludo, e mais raramente no tronco.⁷⁷ Essas lesões podem desaparecer espontaneamente no prazo de 6/8 meses sem sequelas ou com cicatrizes mínimas mas, podem deixar cicatrizes atróficas ou telangiectasia. Para além do quadro clínico e do estudo imunológico da mãe e do latente, o exame anátomo-patológico das lesões combinado com imunofluorescência direta, é

muito útil no estabelecimento do diagnóstico de LEN com envolvimento cutâneo, podendo evidenciar degeneração vacuolar da camada basal, edema da derme e infiltrado linfohistiocítico – no entanto estes achados são inespecíficos devendo apenas ser utilizados como uma ferramenta de apoio e não como meio de diagnóstico.⁸¹ A imunofluorescência é negativa em 50% dos casos mas, pode revelar depósitos de complemento C3e IgG/IgM na zona da membrana basal.⁷⁷ Não está recomendado nenhum tipo de tratamento para estas lesões, sendo apenas importante efetuar uma fotoproteção adequada através do uso de protetor solar e de vestuário adequado.^{77,86}

As manifestações hepatobiliares e hematológicas do LEN, encontram-se presentes em 9-24% e em 27% dos casos respectivamente, e sucedem nas primeiras semanas de vida de forma transitória, geralmente associando-se a manifestações cutâneas e/ou cardíacas. Estes doentes podem apresentar hepatoesplenomegália ligeira e/ou elevação das enzimas hepáticas, e mais raramente colestase e hepatite.^{77,79} As manifestações hematológicas mais frequentes no LEN são a trombocitopenia, anemia ou neutropenia, e geralmente não necessitam de intervenção médica, exceto se sintomáticas.^{74,76}

Nas formas mais severas e, em 1 a 2% dos casos, o Lúpus neonatal está associado a complicações cardíacas, das quais se destacam o bloqueio cardíaco congénito em 2% dos casos, bradicardia sinusal, fibroelastose endocárdica, valvuloplastias, cardiomiopatia dilatada e insuficiência cardíaca congestiva intrauterina com hidropsia fetal em 40-60% dos casos.^{81,82} As manifestações cardíacas ocorrem mais frequentemente entre as 18 e as 24 semanas, podendo, neste período ocorrer progressão de ritmo sinusal para bloqueio aurículo-ventricular em 7 dias. O risco de desenvolver estas complicações aumenta se a mãe já tiver tido um filho com um bloqueio cardíaco congénito completo – as taxas de recorrência estão entre os 15 e 20%.¹²

A ligação dos anticorpos anti-Ro e anti-La aos seus recetores na superfície dos cardiomiócitos, promove a libertação de mediadores inflamatórios como o TGF-beta e TGF-alfa que induzem inflamação e fibrose das células cardíacas, o que tem como consequência o bloqueio da condução elétrica no nódulo aurículo-ventricular (bloqueio aurículo-ventricular mediado por anticorpos) e/ou fibroelastose endocárdica, que podem progredir para insuficiência cardíaca e complicar com hidropsia fetal. Também existem estudos realizados em animais que indicam que os anticorpos anti-Ro e anti-La conseguem inibir especificamente os canais de cálcio do tipo T e do tipo L nos cardiomiócitos que são importantes para a atividade *pacemaker* e de condução no nódulo aurículo-ventricular respectivamente, o que causa bradicardia sinusal e bloqueio aurículo-

ventricular.^{79,83,84} O nódulo sinusal é menos frequentemente afetado e as suas alterações são de bom prognóstico. Existe também uma associação de LEN com defeitos do septo ventricular.⁸⁴

O LEN é a causa de 80-95% dos casos de bloqueio aurículo-ventricular completo diagnosticados *in utero* ou no período neonatal e de 5% dos casos diagnosticados após o período neonatal. É importante diferenciar o bloqueio cardíaco congênito incompleto (1º e 2º grau) que é potencialmente reversível espontaneamente ou com tratamento, do bloqueio cardíaco completo (3º grau) que não é reversível condicionando o prognóstico do feto.^{18,23,54,76} Existem evidências que o bloqueio aurículo-ventricular de 2º grau detectado *in utero* pode progredir para bloqueio aurículo-ventricular completo no decorrer da gravidez e que, o bloqueio aurículo-ventricular de 1º e 2º grau detectado no recém-nascido, pode também progredir para bloqueio aurículo-ventricular completo. A taxa de mortalidade em crianças com bloqueio aurículo-ventricular completo congênito é de 45 a 50%, e é devido, na maioria dos casos, a insuficiência cardíaca congestiva e ocorrem maioritariamente nos primeiros meses após o nascimento.⁸⁵

Esta anomalia de condução pode ser rastreada precocemente a partir das 18 semanas e as 25 semanas de gestação (período de maior passagem transplacentária de anticorpos maternos) através de ecocardiograma fetal. Para tal, realizasse rastreio pré-natal, para detetar a presença de anticorpos anti-RO/SSA, anti-LA/SSB e anti-RNP U1, em todas as mulheres com risco acrescido de lúpus neonatal, nomeadamente mulheres com diagnóstico prévio de LES, doença de Sjogren, doença mista do tecido conjuntivo ou que tenham tido filhos anteriores com LEN. As mulheres com anticorpos anti-RO/SSA, anti-LA/SSB e/ou anti-RNP U1 devem realizar semanalmente ecocardiograma fetal entre as 18ª-26ª semanas de gestação e quinzenalmente entre as 26-32ª semanas de gestação.⁸⁶ A deteção de bradicardia fetal implica a realização de ecocardiograma e pesquisa de anticorpos maternos, independentemente da ausência de sintomas maternos.⁸⁶ O bloqueio cardíaco completo apresenta-se no ecocardiograma como bradicardia fetal (40 a 60 bpm) por vezes complicada por hidropsia fetal.^{86,87,88}

Se for diagnosticado bloqueio cardíaco congênito de 2º grau no período pré-natal, pode ser instituída terapêutica com corticoides fluorados (dexametasona ou betametasona), os únicos que atravessam a placenta. No caso de bloqueio aurículo-ventricular de 1º grau isolado, detectado *in utero*, o tratamento é discutível, uma vez que este pode reverter para ritmo sinusal sem tratamento e não há evidências de progressão para bloqueio aurículo-ventricular completo *in utero*. Assim, alguns estudos defendem

apenas a vigilância enquanto que outros ponderam iniciar corticoterapia. Uma vez que o bloqueio aurículo-ventricular de 3º grau corresponde a um estado irreversível de fibrose, não se recomenda a utilização de corticoides nestes casos. Assim, nos bloqueios aurículo-ventricular completos deve-se apenas manter a vigilância para excluir a ocorrência de hidropsia fetal e deve-se ponderar a realização de *pacing* cardíaco no pós-parto imediato.⁵¹ Quando o bloqueio de 3º grau ou hidropsia fetal se manifestam após as 34 semanas deve-se induzir o parto. No caso de bloqueio aurículo-ventricular de 2º grau progredir para bloqueio aurículo-ventricular de 3º grau a suspensão terapêutica deve ser ponderada. A corticoterapia também é uma possível opção quando são detetados sinais de cardiomiopatia, ainda que a sua eficácia na fibroelastose endocárdica não esteja bem estabelecida.^{15,51} No entanto, a decisão de administração de corticoides em todos estes casos, geralmente em doses elevadas (dexametasona 4-6 mg/dia PO), deve ser sempre analisada criteriosamente, devido aos possíveis efeitos colaterais destes tanto para a mãe (infecções, osteoporose, osteonecrose e diabetes) quanto para o feto (restrição do crescimento intrauterino e oligodrâmnio).^{23,54}

Para a prevenção de bloqueio cardíaco congénito recomenda-se a terapêutica com hidroxicloroquina (400 mg/dia) nas mães com anti-RO/SSA ou anti-LA/SSB. Corticoides e imunoglobulina endovenosa não estão recomendados na prevenção primária. A HCQ deve ser iniciada entre a 6ª e a 10ª semanas de gestação.^{18,89} Deve-se ainda rastrear o hipotireoidismo durante a gravidez e tratá-lo adequadamente, uma vez que aumenta o risco de bloqueio aurículo ventricular completo no feto em mulheres com anticorpos anti-RO.⁸⁹ Para evitar a recorrência do bloqueio aurículo-ventricular congénito numa gravidez futura, alguns estudos de caso recomendam o uso de imunoglobulinas intravenosa entre as 12 e 24 semanas de gestação e de plasmaferese, uma vez que estas inibem o transporte transplacentários destes anticorpos e a sua subsequente deposição no coração, no entanto é necessário mais evidência científica.^{23,54,80}

O diagnóstico pós-natal de LEN é realizado em todos os recém-nascidos com bloqueio aurículo-ventricular congénito, sem alterações estruturais cardíacas, e em latentes com exantema característico, pela pesquisa anticorpos anti-RO/SSA, anti-LA/SSB e anti-RNP U1. A presença destes anticorpos no lactente ou na mãe confirma o diagnóstico. Em casos de suspeita de LEN pós-natal recomenda-se⁸⁶

- História clínica e exame físicos completos;
- Hemograma;
- Transaminases (AST e ALT);

- Bilirrubina total e conjugada;
- Pesquisa de anti-RO/SSA, anti-LA/SSB e anti-RNP U1;
- Avaliação por cardiologia pediátrica com realização de eletrocardiograma e ecocardiograma;
- Avaliação por dermatologia pediátrica se necessário por dúvidas no diagnóstico.

Todos os recém-nascidos com diagnóstico de LEN devem ser seguidos em consulta de neonatologia, e devem ser reavaliados aos 6 e aos 18 meses com história clínica e exame físicos completos, hemograma, transaminases (AST, ALT), bilirrubina total e conjugada e pesquisa de anti-RO/SSA, anti-LA/SSB e anti-RNP U1. Alguns também têm indicação para ser seguidos em consulta de cardiologia pediátrica no caso de:⁸⁶

- Recém-nascidos que apresentem bloqueio aurículo-ventricular de 1º, 2º e 3º grau;
- Recém-nascidos com mães com anticorpos anti-RO/SSA, anti-LA/SSB e/ou anti-RNP U1, para excluir bloqueio aurículo-ventricular de 1º grau após o nascimento. Se o eletrocardiograma for normal não há necessidade de manter vigilância. Se for detectado bloqueio aurículo-ventricular do 1º grau deve ser mantido o seguimento uma vez que existe risco de progressão pós-natal;
- Recém-nascidos com aumentos transitório do intervalo PR *in utero* e um eletrocardiograma normal ao nascimento. Sugere-se reavaliação ao ano de vida com eletrocardiograma e ecocardiograma;
- Recém-nascidos com bloqueio aurículo-ventricular do 2º grau diagnosticados *in utero* que foi revertido com terapêutica, uma vez que pode existir progressão da doença mesmo após a ausência de anticorpos maternos circulantes.

Uma série de 37 pacientes com LEN do ano 2000 refere um risco aumentado de desenvolvimento de doenças autoimunes durante a infância e adolescência, como a tireoidite de Hashimoto, artrite reumatoide juvenil entre outras, pelo que se preconiza um seguimento médico alargado das crianças com LEN.⁷⁷

Na altura do diagnóstico de LEN, a maioria das mães são portadoras assintomáticas de auto-anticorpos lúpicos e em 40 a 60% não existe diagnóstico anterior de doença autoimune e, portanto, este é feito após o diagnóstico de LEN, sendo o LEN considerada a primeira manifestação do LES materno. As restantes têm um diagnóstico prévio de lúpus eritematoso sistémico ou apresentam características de síndrome de Sjogren ou doença mista do tecido conjuntivo.⁷⁷ Com isto verifica-se que o diagnóstico de LEN também tem implicações maternas e, portanto, deve ser feito no caso de mulheres portadoras assintomáticas, vigilância do possível desenvolvimento de uma doença

autoimune e o adequado acompanhamento em futuras gerações pelo risco de recorrência já referido.⁷⁷

Avaliação pré-concepcional, vigilância da gravidez, parto, puerpério e amamentação nas grávidas com Lúpus Eritematoso Sistémico

A incidência de complicações maternas, obstétricas e perinatais é menor quando se efetua um correto planeamento da gravidez, com vigilância em centros especializados e na ausência de fatores de mau prognóstico. A vigilância deve ser iniciada no período pré-concepcional e manter-se até ao puerpério e, deve ser feita por uma equipa multidisciplinar constituída por um reumatologista, um obstetra, um pediatra e nefrologista em caso de doença renal.¹⁴ Segundo um estudo recente, mulheres com LES em remissão por um período superior a seis meses antes da conceção, apresentaram uma maior frequência de nados-vivos (88% em comparação com 64% nas mulheres com LES sem este controlo), maior percentagem de gravidez de termo (64% em comparação com 56% nas mulheres sem este controlo) e uma menor frequência de exacerbações.⁹⁰

Avaliação no período pré-concepcional

Salvo certas situações a fertilidade nas mulheres com LES está inalterada. Assim, sempre que uma mulher com LES pretende engravidar deve recorrer a uma consulta pré-concepcional de forma a obter o plano a seguir para uma gestação com sucesso.

Desta forma, os principais objetivos desta consulta são:²⁴

- Informar a grávida sobre o risco de exacerbação da doença;
- Informar a grávida sobre as potenciais complicações obstétricas, fetais e perinatais;
- Identificar a presença de situações clínicas que aumentem o risco de desfechos adversos na gravidez ou situações que desaconselham a gestação;
- Definir o melhor momento para a gravidez, de forma a iniciá-la com o LES em remissão (período de remissão igual ou superior a seis meses);
- Otimizar a terapêutica no sentido de obter a remissão da doença e de minimizar os riscos fetais;
- Suspende os fármacos com efeitos teratogénicos pelo menos 3 meses antes da gravidez (ver secção: “Tratamento das complicações - fármacos com risco teratogénico comprovado”);
- Promover a cessação tabágica, controlo da dislipidémia, glicemia, tensão arterial e peso nesta consulta.

A história clínica é um bom método para avaliar a atividade da doença. Nesta devem constar os antecedentes obstétricos, os quais dão a conhecer complicações que ocorreram em gestações anteriores para no futuro prevenir a ocorrência das mesmas.⁴² Para além dos exames de rotina necessários no planeamento da gravidez, as grávidas com LES necessitam de investigação adicional para definir sorologicamente o LES de forma a obter os valores de referência para terem um melhor controlo da doença durante a gravidez. Assim, na primeira consulta de planeamento da gravidez ou quando a gravidez for confirmada devem ser solicitados os seguintes exames:⁹¹

- Hemograma completo com contagem plaquetária;
- Transaminases: ALT e AST;
- Tempo de protrombina, aPTT e bilirrubina;
- Função renal. Creatinina, ureia e clearance da creatinina;
- Ácido úrico;
- Sedimento urinário;
- Proteinúria na urina de 24h;
- Estudo com complemento: C3, C4 e CH50;
- Estudo imunológico: ANA, anti-dsDNA, anti-coagulante lúpico, anticorpo anti-cardiolipina, β 2 anti-glicoproteína, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anti-Sm, anti-RNP;
- TSH e T4 livre.

As complicações maternas e obstétricas na gravidez das mulheres com LES estão associadas aos seguintes fatores de risco, que devem ser identificados e tidos em consideração no aconselhamento pré-natal destas mulheres:^{31,33}

- Gerais
 - o Idade materna avançada;
 - o Hipertensão arterial;
 - o Diabetes Mellitus;
 - o Excesso de peso/obesidade;
 - o Doença tiroideia;
 - o Consumo de álcool/tabaco;
 - o Gravidez gemelar;

- Associados ao LES
 - o Atividade do LES/exacerbações nos últimos 6-12 meses antes da concepção;
 - o Hipocomplementemia (C3 e C4 baixos);
 - o Elevados títulos de dsDNA;
 - o História de nefrite lúpica ou nefrite lúpica ativa na altura da concepção;
 - o Presença de aPL ou SAAF;
 - o Presença de anticorpos anti-Ro e anti-La;
 - o História de trombose vascular;
 - o História de desfechos obstétricos adversos.

Todavia, há mulheres com LES que devem ser desaconselhadas de engravidar. A gravidez na mulher com LES é contraindicada quando:^{92,93,94,95}

- Hipertensão pulmonar grave (pressão sistólica da arterial pulmonar > 50 mmHg ou sintomática);
- Doença pulmonar restritiva grave (capacidade vital < 1L);
- Insuficiência cardíaca congestiva avançada (fração de ejeção do VE inferior a 40%);
- Insuficiência Renal crónica moderada/grave (creatinina > 2,8 mg/dL);
- Nefrite lúpica ativa: proteinúria nas 24 horas superior a 0,5 g/dia;
- Evento trombótico major há menos de 2 anos;
- AVC nos últimos 6 meses;
- História prévia de PE grave;
- Antecedentes de Síndrome HELLP prévia apesar de terapêutica com AAS/heparina;
- Antecedentes de recaída de LES severo nos últimos 6 meses;
- Uso de fármacos contraindicados na gravidez (ver secção: “Tratamento das complicações - fármacos com risco teratogénico comprovado”) e corticoterapia de alta dose.⁹⁶

Na consulta pré-concepcional deve ponderar-se, consoante cada caso, a necessidade de profilaxia com aspirina em baixa dose para diminuir o risco de PE e em doentes com AAF a profilaxia para eventos trombóticos. Se forem efetuadas substituições de fármacos na terapêutica de base do LES deve esperar-se 3 meses após a instituição desta para confirmar que a doença continua em remissão.⁴² Nesta etapa também é

recomendado a suplementação nutricional com iodo e ácido fólico a todas as grávidas para reduzir os defeitos do tubo neural.

As mulheres com LES vivem em preocupação constante com o impacto que esta doença possa ter na sua descendência. Assim também é importante, durante a consulta pré-concepcional, realçar a baixa probabilidade de um descendente de um progenitor com LES vir a desenvolver a doença.⁹⁷

Nas situações em que a gravidez está contraindicada, temporariamente desaconselhada ou em que o casal não pretende engravidar deve ser sempre instituída terapêutica contracetiva eficaz e adequada, uma vez que alguns dos contracetivos podem promover a recidiva do LES e outros podem aumentar o risco de trombose.³³

Os métodos de barreira apesar de seguros não são 100% eficazes, consequentemente é imprescindível a sua associação com outros métodos. O DIU está associado a um aumento do risco de doença inflamatória pélvica em mulheres medicadas com imunossuppressores, assim é recomendado apenas em doentes com LES ligeiros, sem toma de imunossuppressores e sem comportamentos sexuais de risco.²⁴

Os contracetivos orais combinados só podem ser usados em certas situações, uma vez que os estrogénios são uns dos causadores das exacerbações do LES e mulheres com LES têm risco aumentado de tromboembolismo na toma destes contracetivos, tal como as mulheres com SAAF. Contudo, dois estudos randomizados evidenciaram que em baixa dose os contracetivos orais combinados podem ser usados em mulheres com LES estável ou inativo sem SAAF associado (anti-coagulante lúpico negativo e baixo título dos restantes aPL), não fumadoras, com índice de massa corporal <30 kg/m², sem antecedentes de hipertensão e trombose arterial e venosa.^{23,33,97} Nos doentes com SAAF, devem apenas ser prescritos a mulheres selecionadas, corretamente anticoaguladas, e em caso de patologia ginecológica que impeça a utilização de outros métodos. Os progestativos são uma boa opção para mulheres com fatores de risco para doença tromboembólica, uma vez que o risco de trombose com a sua toma é baixo, mas não nulo.⁹⁸ Não parecem aumentar a atividade da doença e a principal preocupação no seu uso reside nos seus efeitos a nível ósseo que são reversíveis após a descontinuação dos mesmos.²³ A contraceção de emergência não se encontra contraindicada nas mulheres com LES.⁹⁰

Como já mencionado, na maioria dos casos de LES a fertilidade não está alterada, exceto nas seguintes situações: episódios de doença ativa, insuficiência renal terminal, terapêutica prévia com ciclosfosfamida e/ou AINES e/ou corticoides em altas doses. Por

vezes, estas mulheres e também mulheres de maior idade com menor reserva ovária e maior risco de desenvolver FOP, recorrem às técnicas de procriação medicamente assistida como a fertilização in vitro. Nestas situações, a estimulação ovária implica a administração de estrogénios exógenos e, portanto, apresentam risco de exacerbação do LES.^{22,33} As doentes de alto risco devem ser identificadas e aconselhadas a não recorrer a estes métodos.

Vigilância da gravidez

Nas mulheres com LES a vigilância pré-natal deve ser feita por uma equipa multidisciplinar e devem ter mais consultas do que as mulheres saudáveis, sendo que a frequência destas depende da idade gestacional e da situação clínica de base. Até às 28 semanas, deve ser realizada uma consulta por mês, entre as 28 e as 34 semanas, uma consulta de 15 em 15 dias e, após as 34 semanas e até ao parto, a grávida deve ser consultada semanalmente.⁹⁸ De acordo com a necessidade de controlo das exacerbações da doença ou o aparecimento de complicações, a frequência das consultas deve ser ajustada.²⁹

Para além dos exames laboratoriais efetuados numa gravidez de baixo risco, a grávida com LES deve realizar no primeiro trimestre o doseamento das transaminases, TSH, T4 livre, anticorpos anti-fosfolípidos, anticorpos anti-SSA (Ro) e anti-SSB (La). Em cada trimestre deve ser também avaliado a função renal pela creatinina, o estudo do complemento (C3, C4 e CH50) e o doseamento de anti-dsDNA.

Estão preconizadas as ecografias necessárias para a vigilância de uma gravidez de baixo risco e ecografias adicionais às 28 e 36 semanas de gestação.⁹⁰ Deve ser realizado o estudo Doppler das artérias uterinas às 20 semanas de gestação, e se anormal repetir às 24 semanas, este exame tem um elevado valor preditivo negativo para pré-eclampsia/eclampsia sendo útil como teste de rastreio.⁷³

A periodicidade da vigilância do bem-estar fetal varia consoante a presença ou ausência dos fatores de risco como LES em atividade, doença renal, hipertensão, pré-eclampsia, RCIU ou aPL. Se ausentes o registo cardiotocográfico fetal deve ser iniciado às 34 semanas de gestação e deve ser feito semanalmente. Caso exista pelo menos um fator de risco a avaliação do bem-estar fetal deve começar às 30 semanas com registo cardiotocográfico, perfil biofísico e doppler da artéria umbilical semanal.^{50,57} O doppler

umbilical tem maior acuidade que o da artéria uterina e deve se realizar a partir das 24 semanas de gestação se o doppler da artéria uterina for duvidoso.²³

Na presença de anticorpos maternos anti-SSA e/ou anti-SSB é obrigatório realizar ecocardiograma fetal quinzenal entre as 18 e as 27 semanas juntamente com a auscultação cardíaca nas semanas alternadas, e às 32 semanas medição ecográfica do intervalo PR (normal: 90-50 mseg).^{35,90,99}

Mulheres com antecedentes de PE, hipertensão arterial e nefrite lúpica devem fazer monitorização em ambulatório da pressão arterial.¹⁸

Parto

Na ausência e complicações o parto deve ser induzido às 39 semanas, sendo a via de parto determinada por critérios obstétricos. A via vaginal é a via preferencial para o parto a não ser que, existam circunstâncias que a desaconselhem.²⁹

Relativamente à analgesia loco-regional, grávidas sob terapêutica anticoagulante com HBPM têm que interromper a HBPM 12h antes se a dose profilática ou 24h antes se dose terapêutica. Se sob AAS, não necessitam de a interromper. Quando não se consegue estabelecer com segurança o intervalo entre a última dose de HBPM e o início da analgesia, recomenda-se o uso de opiáceos por via intravenosa para analgesia. Seis horas após o parto deve ser reiniciada a HBPM.^{29,100,101}

Caso a grávida faça terapêutica com prednisolona em doses superiores a 7,5mg/dia (ou equivalente) há mais de três semanas, durante o trabalho de parto, devem ser administrados corticosteroides (hidrocortisona 100 mg EV periparto + 50 mg EV 8/8h durante 24 horas) de forma a prevenir a crise suprarrenal aguda.⁹⁰

Mulheres com LES têm risco aumento de PPT. Assim, se o feto nascer entre as 24-34 semanas de gestação, para promover a maturação pulmonar, deve ser administrado à mãe duas injeções intramusculares de 12mg de betametasona, com 24h de intervalo, ou 6mg de dexametasona intramuscular de 6 em 6h, até 4 doses, independentemente da dose corticosteroides realizada durante a gravidez.

Puerpério e amamentação

Como no puerpério as exacerbações do LES são frequentes e existe elevado risco trombótico está preconizada uma vigilância apertada e, por vezes, alguns ajustes da terapêutica.

É recomendada uma avaliação pelo reumatologista nas primeiras 6 semanas após o parto. Grávidas sob terapêutica anti-trombótica na gravidez devem manter a terapêutica nas seis semanas seguintes.²⁹ No caso de SAAF obstétrico, devem permanecer com a HBPM por 6 semanas e, no caso de SAAF por trombose, devem alterar a HBPM para dicumarínico (varfarina) ao terceiro ou ao quarto dia de puerpério.¹⁰²

A amamentação não é contraindicada na mulher com LES sobre terapêutica com HCQ, corticosteroides, AINES, azatioprina, ciclosporina e IgIv uma vez, que segundo os estudos realizados a dose do fármaco presente no leite materno é menor que 10% da dose total administrada à mãe.²³ Existem alguns fármacos que podem contraindicar a amamentação como o MTX, leflunomida, ciclofosfamida, MMF, rituximab e belimumab.^{72,74}

Conclusão

Nos últimos anos, com a evolução dos meios de diagnósticos e de tratamento, o prognóstico dos doentes com LES melhorou drasticamente. Não obstante, as gestações de mulheres com LES continuam a ser vistas como de alto risco, exigindo uma vigilância apertada e multidisciplinar que diminua e anteveja a possibilidade de desfechos adversos. Em regra, estas gestações têm um risco aumentado de aborto espontâneo, morte fetal, RCIU, prematuridade e pré-eclâmpsia/eclâmpsia. Este risco está dependente de uma série de condicionantes incluindo a presença de nefrite lúpica, o grau de doença ativa nos seis meses anteriores à conceção, a presença de anticorpos anti-fosfolípidos e anti-SSA/Ro e/ou anti-SSB/La, a história prévia de hipertensão e as intercorrências nas gestações anteriores.

Relativamente ao impacto da gravidez na história natural do LES, os estudos ainda são controversos. No entanto, é consensual que a gravidez poderá contribuir para agravar a atividade desta doença devido à estimulação estrogénica e ao papel dos linfócitos CD4+.

É ainda importante ter em conta que, uma percentagem significativa das mulheres com LES apresentam SAAF secundária e encontram-se assim, num estado hipercoagulável que exige uma abordagem específica.

Mulheres com anticorpos anti-SSA/Ro e anti-SSB/La positivos apresentam um risco mais elevado de LEN, que pode manifestar-se por bloqueio cardíaco congénito, alterações cutâneas, hematológicas e hepato-biliares. A avaliação cardiovascular seriada durante a gravidez e depois do parto é importante no sentido de otimizar a prestação de cuidados a estes doentes.

A consulta pré-concepcional é fundamental para determinar o momento ideal para as mulheres com LES engravidarem, para substituir fármacos teratogénicos, que não permitem o desenvolvimento embrionário, por fármacos seguros capazes de controlar o aumento da atividade do LES durante a gravidez e para promover um estilo de vida saudável com a eliminação de fatores de risco. Todos os períodos da vida da mulher, desde a preconceção ao puerpério, apresentam particularidades que devem ser encaradas e avaliadas de forma a diminuir a morbimortalidade e a aumentar o sucesso destas gestações.

Agradecimentos

Um agradecimento especial à Dra. Maria do Céu Santo, orientadora desta dissertação de mestrado, pela sua disponibilidade, apoio e ajuda ao longo da realização deste trabalho.

Agradeço também a todos os professores, família, ao meu namorado, amigos e colegas pela partilha de conhecimento e por todos os momentos que me proporcionaram.

Bibliografia

- 1) Perricone C., De Carolis C., Perricone R. Pregnancy and autoimmunity: A common problem. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012;26(1):47–60.
- 2) Lockshin M., Salmon J., Erkan D. Pregnancy and rheumatic diseases. In: Creasy RK, Resnik R, editors. *Maternal-Fetal Medicine*. Philadelphia: WB Saunders; 2008. P.1079-88.
- 3) Borchers A.T., Naguwa S.M., Keen C.L., Gershwin M.E. The implications of autoimmunity and pregnancy. *J Autoimmun.* 2010;34: J287-99.
- 4) Médico, J. (2019). *Jornal Médico - Dia Mundial do Lúpus: Desafios e avanços terapêuticos*. [online] *Jornal Médico*. Available at: <https://www.jornalmedico.pt/atualidade/37438-10-de-maio-dia-mundial-do-lupus.html> [Accessed 26 Oct. 2019].
- 5) Kasper D. L., Fauci A. S., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J. L. Harrison, *Medicina Interna*. Mc Graw Hill; 19ª edição; 2017; 2227-2231.
- 6) Stojan G., Baer A.N., Stojan G. Flares of systemic lupus erythematosus during pregnancy and the puerperium: prevention, diagnosis and management. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012; 8(5):439–53.
- 7) Barbhaiya M., Bermas B.L. Evaluation and management of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis during pregnancy. *Clin Immunol.* 2013; 149(2):225–35.
- 8) Gluhovschi C., Gluhovschi G., Petrica L., Velciov S., Gluhovschi A. Pregnancy Associated with Systemic Lupus Erythematosus : Immune Tolerance in Pregnancy and Its Deficiency in Systemic Lupus Erythematosus — An Immunological Dilemma. *J Immunol Res.* 2015;11

- 9) Gluhovschi C., Gluhovschi G., Petrica L., Velciov S., Gluhovschi A. (2015). Pregnancy Associated with Systemic Lupus Erythematosus: Immune Tolerance in Pregnancy and Its Deficiency in Systemic Lupus Erythematosus — An Immunological Dilemma. *Journal Of Immunology Research*, 2015, 1-11. doi: 10.1155/2015/241547
- 10) González T., Barrientos G., Freitag N. et al. “Uterine NK cells are critical in shaping DC immunogenic function compatible with pregnancy progression,” *PLoS ONE*, vol. 7, no. 10, Article ID e46755, 2012.
- 11) Lisnevskaja L., Murphy G., Isenberg D. (2014) Systemic Lupus Erythematosus. *The Lancet* 384: 1878-1888.
- 12) Dalal D., Patel K., Patel M. (2019). Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy: A Brief Review. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 69(2), pp.104-109.
- 13) Izmirly P. M., Llanos C., Lee L.A., Askanase A., Kim M.Y., Buyon J.P. Cutaneous manifestations of neonatal lupus and risk of subsequent congenital heart block. *Arthritis Rheum.* 2010 Apr;. 62(4):1153-7.
- 14) Ritu K., Christine I. (2017) Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy.
- 15) Hochberg M. C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997; 40:1725.
- 16) Clowse M. Lupus activity in pregnancy. *Rheum Dis Clin N Am.* 2007; 33:237-52
- 17) Holmgren C., Branch W. Collagen vascular diseases. In: Gabe S, Niebyl JR, Simpson JL, editors. *Obstetrics, normal and problem pregnancies*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002. P.1080-103.
- 18) Ruiz-Irastorza G., Khamashta M. A. Lupus and pregnancy: Integrating clues from the bench and bedside. *Eur J Clin Invest.* 2011; 41(6):672–8.

- 19) Apostolopoulos D., Yik-Bun Hoi A. Systemic lupus erythematosus. Aust Fam Physician. 2013;42(10):696–700.
- 20) Spreumatologia.pt. (2019). *SPR - Sociedade Portuguesa de Reumatologia*. [online] Available at: <https://www.spreumatologia.pt> [Accessed 4 Oct. 2019].
- 21) Lateef A., Petri M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. Rheum Dis Clin North Am. 2017; 43(2):215–26.
- 22) Eudy A.M., Siega-Riz A.M., Engel S.M., et al. Effect of pregnancy on disease flares in patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2018;77(6):8–60.
- 23) Andreoli L., Fredi M., Nalli C., Reggia R., Lojacono A., Motta M., et al. Pregnancy implications for systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. J Autoimmun. 2012; 38:J197-208.
- 24) Costa T. D., Centeno M., Pinto L., Marques A., Mendes-Graça L. (2012) Acta Med Port 2012 Nov-Dec; 25(6):448-453.
- 25) Moroni G., Ponticelli C. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus (SLE). Eur J Intern Med. 2016; 32:7–12.
- 26) Yang M., Chan C., Chang W., Tseng C. (2015) Pregnancy outcomes of systemic lupus erythematosus in relation to lupus activity before and during pregnancy. Journal of Chinese Medical Association 78: 235-240.
- 27) Carvalheiras, G., Vita P., Marta S., Trovão R. (2010) Pregnancy and Systemic Lupus Erythematosus: Review of Clinical Features and Outcome of 51 pregnancies at a Single Institution. Clinical Review in Allergy Immunology. 38: 302-306.
- 28) Cortés-Hernández J., et al. (2002) Clinical Predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. British Society for Rheumatology. 41:643-650.

- 29) Knight C. L., Nelson-Piercy C. (2017) Management of systemic lupus erythematosus during pregnancy: challenges and solutions. *Research and Reviews* 9: 37-53.
- 30) Lateef A., Petri M. (2013) Managing lupus patients during pregnancy. *Best Practice Research Clinical Rheumatology*. 27(3): 1-20.
- 31) Andreoli L., et al. (2016) EULAR recommendations for womens health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1-10.
- 32) Olesinska M., Wiesik-Szewczyk E., Chwalinska-Sadowska H. (2007) Evaluation of systemic lupus erythematosus activity during pregnancy. *Pol Arch Med Wewn* 117(7): 312-316.
- 33) Lazzaroni MG, Dall'Ara F, Fredi M, Nalli C, Reggia R, Lojcono A, et al. A comprehensive review of the clinical approach to pregnancy and systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2016; 74:106–17.
- 34) Gladman D. D., Tandon A., Ibanez D., Urowitz M. B. (2010) The effect of lupus nephritis on pregnancy outcome and fetal and maternal complications. *Journal of Rheumatology*. 37: 754-758.
- 35) Singh A. G., Chowdary V. R. (2015) Pregnancy-related issues in women with systemic lupus erythematosus. *International Journal of Rheumatic Diseases* 18: 172-181.
- 36) Smyth A, Oliveira G.H., Lahr B.D., et al. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5(11):2060–8.
- 37) Chakravarty E.F., Nelson L., Krishnan E. Obstetric hospitalizations in the United States for women with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006; 54(3):899–907.

- 38) Clowse M.E., Jamison M., Myers E., et al. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199(2):127.e1–6.
- 39) Clark C.A., Spitzer K.A., Nadler J.N., et al. Preterm deliveries in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2003; 30(10):2127–32.
- 40) Clark C.A., Spitzer K.A., Laskin C. A. Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40-year period. *J Rheumatol.* 2005;32(9):1709–12.
- 41) Clowse, M. E., et al. (2013) Predictors of preterm birth in patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 72(9): 1536-1539
- 42) Jesus, G. R., et al. (2015) Understanding and Managing Pregnancy in Patients with Lupus. *Autoimmune Diseases.* 1-18. (TUDO O QUE É 47 PASSA A SER 42)
- 43) Stanhope TJ, White WM, Moder KG, Smyth A, Garovic VD. Obstetric Nephrology Lupus and Lupus Nephritis in Pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(12):2089–99.
- 44) Mecacci F., Bianchi B., Pieralli A., Mangani B., Moretti A., Cioni R., et al. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus complicated by anti-phospholipid antibodies. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48(3):246–9.
- 45) Schram A., M. Clowse M. E. B. (2014) Aspirin for Prevention of Preeclampsia in Lupus Pregnancy. *Autoimmune Diseases.* 1-18.
- 46) Hutcheon J.A., Lisonkova S., Joseph K.S. Epidemiology of preeclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011; 25(4):391–403.
- 47) Chakravarty E.F., Colon I., Langen E.S., et al. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192(6):1897–904.

- 48) Yan Yuen S., Krizova A., Ouimet J. M., et al. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus (SLE) is improving: results from a case control study and literature review. *Open Rheumatol J.* 2008; 2:89–98.
- 49) Costa T. D., Centeno M., Pinto L., Marques A., Graça L. M. (2012) Lúpus Eritematoso Sistémico e Gravidez. *Acta Médica Portuguesa.* 448-453.
- 50) Witter F.R. Management of the high-risk lupus pregnant patient. *Rheum Dis Clin N Am.* 2007; 33:253-65.
- 51) Bundhun P. K., et al. (2017) Impact of systemic lupus erythematosus on maternal and fetal outcomes following pregnancy: A meta-analysis of studies published between years 2001-2016. *Journal of Autoimmunity.* 1-10.
- 52) Mankee A., Petri M., Magder L.S. Lupus anticoagulant, disease activity and low complement in the first trimester are predictive of pregnancy loss. *Lupus Sci Med* [Internet]. 2015; 2(1):e000095.
- 53) Wallenius M., Salvesen K., Daltveit A.K., Skomsvoll J.F. Systemic lupus erythematosus and outcomes in first and subsequent births based on data from a national birth registry. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014; 66(11):1718–24.
- 54) Khamashta M.A. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006; 20(4):685-94.
- 55) Negrini S., Pappalardo F., Murdaca G., Indiveri F., Puppo F. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clin Exp Med.* 2016;1–11.
- 56) Kong N.C. Pregnancy of a lupus patient-a challenge to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21(2):268-72.
- 57) Berghella V. Maternal-Fetal evidence based guidelines. London: Informa UK; 2007.p.179.

- 58) Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W., Brey R.L., Cervera R., et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definitive antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2006; 4:295-306.
- 59) Meroni P.L. Prevention & treatment of obstetrical complications in APS: Is hydroxychloroquine the Holy Grail we are looking for? *J Autoimmun.* 2016; 75:1–5.
- 60) Laís S., Luiza R. (2015) *Rev Soc Bras Clin Med.* 2015 out-dez; 13(4):289-95
- 61) Khamashta M., Taraborelli M., Sciascia S. Antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol [Internet].* 2016;30(1):133–48.
- 62) Oku K., Amengual O., Atsumi T. Pathophysiology of thrombosis and pregnancy morbidity in the antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2012;42(10):1126–35.
- 63) Schreiber K., Hunt B.J. Pregnancy and Antiphospholipid Syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(7):780–8.
- 64) Levy R.A., Dos Santos F.C., de Jesus G.R., et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome during pregnancy: diagnostic concepts. *Front Immunol.* 2015;7(6):205.
- 65) Kutteh W.H. Antiphospholipid antibody syndrome and reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014; 26(4):260–5.
- 66) Oku K., Nakamura H., Kono M., Ohmura K., Kato M., Bohgaki T., et al. Complement and thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2016;15(10):1001 4.
- 67) Celestino N., José M., José D. Alterações Endócrinas e Imuno-modulação na Gravidez (2007) ISSN 0871-3413 • ©ArquiMed, 2007
- 68) Carp H.J.A., Selmi C., Shoenfeld Y. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss. *J Autoimmun.* 2012;38(2–3): J266–74. 6

- 69) Bertsias G., Ioannidis J.P., Boletis J., Bombardieri S., Cervera R., Dostal C., et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a task force of the EULAR standing committee for international clinical studies including therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67:195-205.
- 70) Carmichael S.L., Shaw G.M., Ma C., Weler M.M., Rasmussen S.A., Lammer E.J., et al. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197:585e1 e7.
- 71) Østensen, M. (2017) The use of biologics in pregnant patients with rheumatic disease. *Expert Review of Clinical Pharmacology.* 1-10.
- 72) Gotestam, S. C., et al. (2016) The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 75(5): 1-11.
- 73) Danza A., Ruiz-Irastorza G., Khamashta M. Antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012; 26:65-76.
- 74) Meyer O. Making pregnancy safer for patients with lupus. *Joint Bone Spine.* 2004; 71(3):178-82.
- 75) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2015) Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and Puerperium. Green-top Guideline. 37a:1-40
- 76) Dhar J.P., Sokol R.J. Lupus and pregnancy: complex yet manageable. *Clin Med Res.* 2006;4(4):310-21.
- 77) Hugo T., Lia R., Marika B., José B., Conceição R., Miguel T. (2009) *Nascer e Crescer* 2009; 18(3): 149-151
- 78) Vanoni F., Lava S.A.G., Fossali E.F., et al. Neonatal systemic lupus erythematosus syndrome: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017; 53(3):469–76.

- 79) Klein-Gitelman M.S. Neonatal lupus: what we have learned and current approaches to care. *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18(9):60-016-0610-z.
- 80) N. Nieto del Rincón J. T. Ramos Amador, I. Romero Blanco, J. Gómez-Reino Carnota, F. Vnaclocha, A. Martinez Gutiérrez (1997) *Na Esp Pediatr* 1997; 47:311-314
- 81) Lun Hon K., Leung A.K.C. Neonatal lupus erythematosus. *Autoimmune Dis.* 2012;1(1).
- 82) Protocolo Lúpus Eritematoso Sistémico e Síndrome de Sjogren do Serviço de Obstetrícia do Departamento de Ginecologia Obstetrícia do Hospital Santa Maria, Março 2019
- 83) Teixeira V.A.S., Gonçalo M. Lupus eritematoso neonatal-revisão da fisiopatologia e implicações clínicas. *Acta Reumatol Port.* 2012;37(4):314–23.
- 84) Johnson B. Overview of neonatal lupus. *J Pediatr Heal Care.* 2014;28(4):331–41.
- 85) Carvalheiras G., Braga J., Vasconcelos C. (2012) Fetal outcome in autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews.* A520-A530.
- 86) Protocolo Lúpus Neonatal da Clínica do Serviço de Neonatologia do Departamento de Pediatria do Hospital Santa Maria, 2015
- 87) Johnson B. et al. (2013) Overview of Neonatal Lupus. *Journal of Pediatric Health Care.*
- 88) Alberto Z. P., et al. (2017) Neonatal Lupus: Follow-up in infants with anti-SSA/Ro antibodies and review of the literature. *Autoimmunity Reviews.* 1-15.
- 89) Baer A.N., Witter F.R., Petri M. Lupus and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2011; 66(10):639-53.

- 90) Yamamoto Y., Aoki S. Systemic lupus erythematosus: strategies to improve pregnancy outcomes. *Int J Womens Health*. 2016; 8:265–72.
- 91) Østensen M., Villiger P.M., Förger F. Interaction of pregnancy and autoimmune rheumatic disease. *Autoimmun Rev*. 2012; 11(6-7):A437-46.
- 92) Pieper P.G., Hoendermis E.S. Pregnancy in women with pulmonary hypertension. *Neth Heart J*. 2011; 19(12):504–8.
- 93) Hladunewich M., Hercz A.E., Keunen J., et al. Pregnancy in end stage renal disease. *Semin Dial*. 2011; 24(6):634–9.
- 94) Grewal J., Silversides C.K., Colman J.M. Pregnancy in women with heart disease: risk assessment and management of heart failure. *Heart Fail Clin*. 2014; 10(1):117–29.
- 95) Aydin S., Ersan F., Ark C., et al. Partial HELLP syndrome: maternal, perinatal, subsequent pregnancy and long-term maternal outcomes. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014; 40(4):932–40.
- 96) Malaviya A.N., Chandrasekaran A.N., Kumar A., et al. Systemic lupus erythematosus in India. *Lupus*. 1997; 6(9):690–700.
- 97) Clowse M.E.B., Chakravarty E., Costenbader K.H., Chambers C., Michaud K. Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64(5):668–74.
- 98) Dunlop A.L., Jack B.W., Bottalico J.N., Lu M.C., James A., Shellhaas C.S., et al. The clinical content of preconception care: women with chronic medical conditions. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199:S310-27.
- 99) Pratibha V., Kundavi S., Thangam V. R., Ramakrishnan S. (2016) Successful Preventive Treatment of Congenital Heart Block During Pregnancy in Women with

Systemic Lupus Erythematosus with Anti-La/Ro Antibody. The Journal of Obstetrics and Gynecology of India. 1-3.

100) Bates S. M., et al. (2012) Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis; 9th edition; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines; 691-736.

101) Fonseca C., Alves J., Araújo F. (2014) Manuseio peri-operatório dos doentes medicamentados com anticoagulantes e antiagregantes plaquetários: resultado da 3ª reunião de consenso da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia. Revista da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia. 23(3): 76-93

102) Ruiz-Irastorza G., Khamashta M.A. Managing lupus patients during pregnancy. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2009; 23:575-82.